

F A C U L T E d e M E D E C I N E d e P A R I S

Année 1966

N°

527

T H E S E

pour le

D O C T O R A T e n M E D E C I N E

(Diplôme d'état)

par

Robert MOULIAS

Interne des Hôpitaux de PARIS

Né le 15 septembre 1932 à ALGER (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 1966

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AUTOCANTICORPS
CIRCULANTS CHEZ LES SUJETS AGES

Président Monsieur Felix -Pierre MERKLEN, Professeur



TABLE des MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	2
CHAPITRE I- MATERIEL ET METHODES	4
I- Population étudiée	5
A- Age et sexe	5
B- Elimination de certaines affections	7
II- Techniques utilisées	8
1) les anticorps antithyroglobuline	8
2) le facteur antiglobuline (facteur rhumatoïde)	8
3) immunofluorescence	10
4) statistiques	13
CHAPITRE II- RESULTATS	14
1) l'autoimmunité antithyroïdienne chez les sujets âgés	16
- les anticorps antithyroïde	16
- Résultats	18
-comparaison avec les résultats de la littérature	23
- Valeur des autoanticorps antithyroïde	25
2) le facteur rhumatoïde chez les sujets âgés	28
- le facteur rhumatoïde	29
- les résultats	31
-comparaison avec les résultats de la littérature	34
- interprétation	36
3) le facteur antinucléaire chez les sujets âgés-corrélations-	39
- les anticorps antinucléaires	40
- résultats	44
- comparaison avec la littérature	46
- valeur des anticorps antinucléaires	47
4) L'autoimmunité antigastrique chez les sujets âgés- corrélations-	50
- anticorps anti estomac	51
- mise en évidence	52
- résultats	52
- comparaison avec la littérature	54
- interprétation	55
5) études des globulines sériques chez les sujets âgés	59

T A B L E des MATIÈRES

Pages	
2	INTRODUCTION
4	CHAPITRE I- MATÉRIEL ET MÉTHODES
5	1- Population étudiée
5	A - Âge et sexe
7	B - Élimination de certaines affections
8	II- Techniques utilisées
8	1) les anticorps antihypoglobuline
8	2) le facteur antiglobuline
10	(facteur rhumatoïde)
10	3) immunofluorescence
13	4) statistiques
14	CHAPITRE II- RÉSULTATS
16	1) L'autoimmunité antithyroïdienne chez les sujets âgés
16	- les anticorps antithyroïde
18	- Résultats
23	- comparaison avec les résultats de la littérature
25	- Valeur des anticorps antithyroïde
28	2) le facteur rhumatoïde chez les sujets âgés
29	- le facteur rhumatoïde
31	- les résultats
34	- comparaison avec les résultats de la littérature
36	- interprétation
39	3) le facteur antinucléaire chez les sujets âgés- corrélation
40	- les anticorps antinucléaires
44	- résultats
46	- comparaison avec la littérature
47	- valeur des anticorps antinucléaires
51	4) L'autoimmunité antigastrique chez les sujets âgés- corrélation
52	- anticorps anti estomac
52	- mise en évidence
52	- résultats
54	- comparaison avec la littérature
55	- interprétation
59	5) études des globulines sériques chez les sujets âgés

6) corrélation entre les divers autoanticorps recherchés chez le sujet âgé	63
- rappel	63
- antithyroglobuline -facteur rhumatoïde	64
- antithyroglobuline-taux de gammaglobulines	66
- facteur rhumatoïde-taux de gammaglobulines	67
- sérums à positivités multiples	69
7) Résultats chez les diabétiques	71
- en cas de maladie de Paget	76
8) Récapitulation des résultats	77

CHAPITRE III- Le STATUT IMMUNOLOGIQUE DU SUJET AGE 80 bis

1) Les réponses aux antigènes extérieurs	81
.) les réponses aux antigènes de l'organisme	84
a) amylose	85
b) cœur	86
c) foie	88
d) gonades	89
e) intestins	90
f) muscles	90
g) rein	91
h) surrénales	95
i) tissu sanguin	96
j) vaisseaux	97
k) conclusion	99
3) Relations cancer age immunité	100
1) cancer et vieillissement	101
2) cancer et immunologie	103
3) rôle du vieillissement	106

CHAPITRE IV-PHYSIOPATHOLOGIE DES AUTO-ANTICORPS CIRCULANTS DU SUJET AGE 109

1) Mécanisme invoqué à l'origine des phénomènes de tolérance immunitaires vis à vis des auto-antigènes Relations avec l'âge (Rappel	112
2) Mécanismes physiopathologique des phénomènes auto immuns chez le sujet âgé	121
A- Mécanismes mettant en jeu les antigènes	123

63	6) corrélation entre les divers autoanticorps
63	recherches chez le sujet âgé
64	- rappel
64	- antihypoglobuline - facteur rhumatoïde
65	- antihypoglobuline-taux de gammaglobulines
67	- facteur rhumatoïde-taux de gammaglobulines
69	- sérum à positivité multiples

71	7) Résultats chez les diabétiques
76	- en cas de maladie de Paget

77	8) Récapitulation des résultats
----	---------------------------------

CHAPITRE III - Le statut immunologique du sujet âgé

81	1) Les réponses aux antigènes extérieurs
84	2) Les réponses aux antigènes de l'organisme
85	a) amylose
86	b) coeur
88	c) reins
89	d) gonades
90	e) intestins
90	f) muscles
91	g) sein
92	h) surrénales
96	i) tissu adipeux
97	j) vaisseaux
99	k) conclusion
100	3) Relations cancer age immunité
101	1) cancer et vieillissement
103	2) cancer et immunologie
106	3) rôle du vieillissement

CHAPITRE IV - Physiopathologie des auto-anticorps

109	CIRCULANTS DU SUJET AGE
112	1) Mécanisme invoqué à l'origine des phénomènes de tolérance immunitaires vis à vis des auto-antigènes
113	Relations avec l'âge (Rappel
121	2) Mécanismes physiopathologiques des phénomènes auto-immuns chez le sujet âgé
123	A - Mécanismes mettant en jeu les antigènes

	Pages
B- Mécanisme mettant en jeu les cellules immunologiquement compétentes	129
C- Facteurs non spécifiques	135
3) Les auto anticorps circulants et la place des phénomènes auto immuni- taires dans le vieillissement de l'organe	138
CONCLUSIONS	147
BIBLIOGRAPHIE	150

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	BOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . . .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	{ Baudelocque
	{ Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MOZZICONAGGI (P.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	THIEFFRY (S.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique	LEMAIRE (A.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	JUDET (R.)
— — (Necker)	ABOULKER (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	LAPLANE (R.)
— — (Lariboisière)	DOMART (A.)
— — (Pitié)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Rothschild)	RAMBERT (P.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.)
	{ RICHET (G.)
	{ DEJOURS (P.)
Physiologie	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	N...
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon LÉGER (L.)
	{ — PATEL (J.)
	{ Cochin GOSSET (J.)
	{ Hôtel-Dieu SICARD (A.)
	{ Saint-Antoine OLIVIER (Cl.)
	{ Salpêtrière MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
	{ Tenon PADOVANI (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	FÈVRE (M.)
— — — (Foch)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUPERRAT (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	LAMY (M.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	HUGUIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique gynécologique (Broca)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DELAY (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	GASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	DEPARIS (M.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MILLIEZ (P.)
	BROUET (G.)
Cliniques médicales	{ Bicêtre BARIÉTY (M.)
	{ Broussais SÈZE (S. de)
	{ Cochin DREYFUS (G.)
	{ Hôtel-Dieu KOURILSKY (R.)
	{ Lariboisière BOUDIN (G.)
	{ Pitié
	{ Saint-Antoine
	{ Saint-Antoine

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutailis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

A ma mère

A mon père

A mes frères

A mon maitre

Monsieur le Professeur Felix-Pierre MERKLEN

Professeur de Pathologie Expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Médecin de l'Hopital Saint Louis

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour
l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette
thèse.

En remerciement de l'enseignement dispensé tant dans
son service à l'Hopital Saint Louis, qu'au Laboratoire
de Pathologie Expérimentale, où a pu être accompli
ce travail

Avec ma sincère et dévouée gratitude.

A mon maitre

Monsieur le Docteur Jean VIGNALOU
Médecin des Hopitaux

qui m'a permis d'utiliser les sérums des pensionnaires de l'hospice d'IVRY

En témoignage d'affection et de reconnaissance pour l'enseignement reçu dans son service comme externe et comme interne, et le bienveillant accueil qu'il m'a toujours accordé

A Mon maitre

Monsieur le Docteur Paul BERTHAUX
Maitre de Conférences Agrégé

qui a bien voulu me confier ce travail et me guider dans son élaboration

En remerciement de son aide avertie, de ses conseils et de sa confiance

Qu'il veuille bien recevoir l'expression de mon amitié et de ma gratitude

A mes maitres des Hopitaux (internat

A monsieur le Professeur Jean BERNARD

Le témoignage respectueux de mon estime et de ma reconnaissance pour l'enseignement, l'aide bienveillante et les conseils qu'il m'a prodigué.

A Monsieur le Professeur Gabriel RICHET

Avec mon amitié et ma gratitude : il sut donner sens des responsabilités et enthousiasme professionnel à un jeune interne en me confiant mes premiers buts.

A Monsieur le Professeur Yves BOUVRAIN

qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon affection pour l'expérience passionnante qu'est un séjour dans son service.

A Monsieur le Professeur René FAUVERT

En témoignage d'estime et de reconnaissance pour son enseignement de haute valeur.

A Monsieur le Professeur Marcel LELONG

Mon maitre d'externat et d'internat, il me fit aimer la pédiatrie et me forma au raisonnement médical.
En hommage affectueux et dévoué

A Monsieur le Professeur Louis JUSTIN- BESANCON

Avec ma profonde reconnaissance pour avoir guidé mes tous premiers pas d'interne.

A Monsieur le Professeur Agrégé Alfred ROSSIER

Qu'il trouve ici l'expression de mon attachement et mes remerciements respectueux pour son enseignement précis et pratique.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques VIALATTE

avec toute ma sympathie et mon respect affectueux, en reconnaissance de son enseignement et de la confiance et la bienveillance qu'il m'a montré.

A Mon maitre

Monsieur le Docteur Henri SAUVAGE
Chirurgien des Hopitaux

Qu'il soit assuré de ma reconnaissance pour les débuts médicaux qu'il me fit faire et pour l'intérêt et la grande confiance qu'il daigna me marquer par la suite Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude affectueuse et de ma considération

A mon maitre

Monsieur le Médecin Général Henri BAYLON
Professeur au Val de Grace

avec ma très respectueuse et affectueuse reconnaissance pour son enseignement et pour son aide et pour l'amicale confiance qu'il a bien voulu me montrer.

A Monsieur le Professeur Jean BOYER

En témoignage de respectueux remerciement pour l'aide et les conseils prodigués au cours de mes études.

A mes maitres des PAYS BAS

A monsieur le Docteur Francis PEETOOM
chef de service d'immunochimie au
RIJKS INSTITUT VOOR DE VOLKSGESONDHEID
avec toute mon amitié et ma reconnaissance

A Monsieur le Professeur J.J. Van LOGHEM
Directeur du Laboratoire Central de la Croix Rouge (N L)
En témoignage de respectueux

A Monsieur le Docteur COHEN
Directeur du département d'Immunologie du R I V
En témoignage de respect et de reconnaissance

A mes maitres des Hopitaux (Externat)

Monsieur le Docteur René SAUVAGE
Monsieur le Professeur SENEQUE
Monsieur le Docteur H.P. KLOTZ
Monsieur le Docteur Jean VIGNALOU
Monsieur le Professeur Florent COSTE
Monsieur le Professeur Marcel LELONG
Monsieur le Professeur Marcel PERRAULT
Monsieur le Professeur Jacques BOUSSER

Avec ma respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Professeur Jacques LOEPER

Qu'il reçoive le témoignage de ma reconnaissance pour sa
confiance et ma respectueuse estime

A Monsieur le Docteur François COTTENOT
Maitre de Conférences Agrégé

Qui a bien voulu m'aider de ses conseils
Qu'il reçoive l'expression de ma reconnaissance

A Monsieur le Docteur J.P. MAURAT, Maitre de Conférences Agrégé
A Monsieur le Docteur Cl. MIKOL, Maitre de Conférences Agrégé
A Monsieur le Docteur J. PAUPE, Maitre de Conférences Agrégé
A Monsieur le Docteur M. RENOUX, Maitre de Conférences Agrégé
A Monsieur le Docteur H. WARGON, Maitre de Conférences Agrégé

Je les prie de croire à toute mon amitié

A mes autres maitres des Hopitaux

Messieurs

Le Professeur Agrégé R. ARDAILLOU
Le Docteur Cl. BARRE
Le Docteur BECK
Le Professeur Agrégé J.P. BENHAMOU
Le Professeur Agrégé M. BITKER
Le Professeur Agrégé BOIVIN
Le Docteur R. CALDERA
Le Professeur Agrégé CANLORBE
Le Professeur CHRISTOL
Madame le Docteur N. COTLENKO

Messieurs

le Professeur Agrégé J. DAUSSET
Le Professeur F. DELBARRE
Le Docteur P. FORTIN
Le Docteur Le BRIGAND Chirurgien des
Hopitaux

Le Professeur Agrégé J.P. LEVY
Le Professeur Agrégé J. LISSAC
Le Docteur M. MERLIER
Le Docteur B. MEYER
Le Docteur D. MOREL-FATIO,
Chirurgien des Hopitaux
Le Docteur M. NAHUM
Le Professeur Agrégé Y. NAJEAN
Le Professeur Agrégé OUDEA
Le Professeur PEQUIGNOT
Le Professeur Agrégé M. RAPIN
Le Professeur Agrégé SATGE
Le Docteur SIKORAV
Le Professeur Agrégé R. SLAMA
Le Professeur Agrégé TCHOBROUSKI
Le Docteur F. TRIBOULET

Mon amitié et ma reconnaissance pour leur enseignement et
leur patience

A Monsieur le Professeur Agrégé M. BOIRON

Avec mon amical respect

A Monsieur le Professeur Agrégé D. ALAGILLE

En amical remerciement de la confiance qu'il m'a porté

A Monsieur le Professeur Agrégé J.C. JOB

En témoignage d'affectueuse reconnaissance

A mes conférenciers d'internat

Au Docteur Robert PERNOD, Chirurgien des Hopitaux , in memoriam

Brillant conférencier, brillant chirurgien, il a été enlevé précocement à la reconnaissance, à l'admiration et à l'affection de ses élèves et des siens.

Au Professeur Agrégé M. SELIGMANN

qu'il trouve ici le témoignage de ma gratitude pour son enseignement remarquable

Au Professeur Agrégé G. LASFARGUES

En amicale reconnaissance pour son aide admirablement didactique

Au Docteur Christine Nicole MULLER-BERAT

Chargée d'études à l'Association Claude Bernard

à qui je suis lié par onze années de travail commun, pendant lesquelles ses conseils et son analyse intégrale et brillante, m'aidèrent jusque dans cette étude, avec mon affectueuse reconnaissance

A mes collègues directs d'internat

amicalement

A mes camarades de sous colle " nommés " et " collés "

je leur dois l'internat, avec toute ma reconnaissance

A mes externes

En remerciement de leur collaboration amicale et dévouée

A mes surveillantes et infirmières

L'expression de ma haute estime et de ma reconnaissance pour leur dévouement

Au Docteur J. P. BÉUCHON

En amicale reconnaissance de l'aide apportée à ce travail

Aux Chefs de Travaux de Pathologie Expérimentale

Au Docteur P. LAFARGE

A Mademoiselle le Docteur M. F. MERKLEN

A Mademoiselle le Docteur A. DEVILLECHABROLLE

Avec toute mon amitié

Aux Laborantines qui ont pris une part active à ce travail

Mademoiselle GIQUEAUX

Mademoiselle CHAVIN COLIN

ou qui y ont aidé

Mademoiselle MOYNE

Mademoiselle MENAGER

A Mademoiselle DUMONT

Elle a eu l'infinie patience de me lire et de taper cette thèse
Mon amicale reconnaissance

F A C U L T E d e M E D E C I N E d e P A R I S

Année 1966

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T e n M E D E C I N E

(Diplôme d'état)

par

Robert MOULIAS

Interne des Hôpitaux de PARIS

Né le 15 septembre 1932 à ALGER (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 1966

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES AUTOCANTICORPS
CIRCULANTS CHEZ LES SUJETS AGES

Président Monsieur Felix -Pierre MERKLEN, Professeur

INTRODUCTION

La connaissance de phénomènes auto-immuns chez les sujets âgés est relativement récente. De longue date cependant était connue la fréquence chez ces sujets d'affections relevant de phénomènes auto-immuns ou pouvant en être la cause : Myxoedème, Polyarthrite Rhumatoïde, Maladie de Horton, Amylose etc..... La possibilité de mettre en évidence des auto-anticorps sériques permet de chiffrer la fréquence des phénomènes auto-immuns cliniquement inapparents.

La découverte de telles anomalies biologiques entraîne un grand nombre de problèmes théoriques non encore résolus : en effet,

- au point de vue immunologique ces faits contrastent avec la diminution de la réactivité envers les antigènes extérieurs chez le vieillard.

- L'apparition d'un phénomène auto-immun chez un sujet apparemment sain pose à la fois le problème d'une lésion muette de l'organe correspondant et celui d'une altération des mécanismes d'homéostasie immunologiques entraînant la tolérance " naturelle " vis à vis des propres antigènes de l'organisme.

Nous avons essayé d'entreprendre l'étude simultanée de plusieurs autoanticorps, dans le but de comparer leur fréquence respective sur une série relativement importante, et d'établir s'il existait des corrélations envers les différents anticorps recherchés :

antithyroglobuline

anticytoplasme thyroïdien

facteur rhumatoïde

facteur antinucléaire

anti cellules pariétales de la muqueuse gastrique

Pour ceci nous avons pu disposer d'une population importante de sujets de plus de 60 ans, tous examinés cliniquement et si besoin

biologiquement (Hospice d'Ivry, Dr J. VIGNALOU, Pr. Ag. P. BERTHAUX)
(cf matériel)

Tous les sérums ont été examinés selon des méthodes identiques dans le laboratoire de Pathologie Expérimentale de la Faculté de Médecine de Paris(Pr F.P. MERKLEN, Pr. Ag. P. BERTHAUX) (cf méthodes)
Ces méthodes sont des techniques bien ~~codifiées~~ modifiées, donnant des résultats comparables dans des mains différentes. Ici le ou les mêmes opérateurs ont procédé aux mêmes recherches.

A partir des résultats obtenus, des corrélations notées et des données de la littérature sur les phénomènes analogues, nous avons essayé de discuter brièvement ces faits à la lumière des connaissances actuelles sur l'immunologie du sujet âgé.

Nous n'avons pas prétendu faire un bilan des phénomènes auto-immuns et des problèmes posés par ceux-ci, le sujet étant inépuisable et en perpétuel renouvellement.

CHAPITRE I

M A T E R I E L e t M E T H O D E S

I- POPULATION ETUDIEE

A) Age et Sexe

Les sérums étudiés dans ce travail sont ceux de pensionnaires de l'Hospice d'Ivry.

Les pensionnaires sont des adultes ne pouvant mener une existence indépendante, en raison de leur incapacité à subvenir eux-mêmes à leurs propres besoins, par suite de leur état physique et de leurs ressources financières limitées. C'est dire qu'il s'agit surtout de vieillards.

Le tableau n° 1 donne la répartition selon l'age et le sexe des 1000 sérums analysés au laboratoire de Pathologie Expérimentale.

Deux faits sont les plus remarquables :

1) la prédominance féminine considérable : 847 femmes contre 153 hommes.

2) l'existence parmi ces sujets " institutionnalisés " d'une minorité non négligeable de sujets de moins de 60 ans : 77 cas. Il s'agit de débiles ou d'infirmes.

Dans le but de rendre notre série plus homogène, nous avons donc éliminé :

a) tous les sujets de moins de 60 ans

b) tous les sujets de sexe masculin

L'étude se trouve donc limitée aux sérums de 801 femmes de plus de 60 ans.

Age	50	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	>95	Total
Hommes	9	6	16	19	22	27	23	21	8	2	0	153
Femmes	23	12	11	20	58	109	173	219	165	47	10	847
												dont 801 >60 ans
TOTAL	32	18	27	39	80	136	196	240	173	49	10	1000

I er T A B L E A U

Matériel d'études : 1000 sérums de pensionnaires de

l'Hospice d' IVRY

Ne s ont conservés que 801 sérums de

femmes de 60 à 100 ans

(exclusion des hommes, et des femmes de moins de

60 ans)

B) Elimination de certaines affections

Parmi ces 801 femmes, nous avons éliminé de ce travail tous les cas d'affections cliniques pouvant entraîner par elle-même une réactivité immunologique vis à vis de l'un des antigènes étudiés ou plus générale

Les affections suivantes sont donc éliminées

- Hyperthyroïdie
- Hypothyroïdie
- Goîtres (bénins ou malins)
- Thyroïdites
- Antécédents thyroïdiens divers

- Cirrhoses
- Polyarthrites rhumatoïdes
- Asthmes et manifestations allergiques
- Cancers et affections malignes diverses
- Maladies de Biermer
- Scléroses en Plaques
- Scléroses latérales amyotrophiques
- Maladies d'Addison
- Insuffisance anti hypophysaire
- Collagénoses

148 sérums ont été ainsi exclus

Pour arriver à ce résultat et ne garder que les pensionnaires indemnes de toute affection et n'ayant que les lésions d'athérome en relation avec leur âge, tous les sujets dont proviennent les sérums ont été examinés cliniquement par un des membres de l'équipe médicale de l'Hôpital d'Ivry. Dans certains cas l'absence de lésion pathologique a été vérifiée par des explorations biologiques.

L'analyse présentée ici porte donc sur les sérums de 653 femmes de plus de 60 ans, en apparence bien portantes ou tout au moins exemptes d'affection connue pour entraîner une réactivité auto-immune.

B) Classification de certaines affections

Parmi ces 261 femmes, nous avons éliminé de ce travail tous les cas d'affections cliniques pouvant entraîner par elle-même une réactivité immunoologique vis à vis de l'un des antigènes étudiés ou plus générale

Les affections suivantes sont donc éliminées

Hyperthyroïdisme

Goitre (bénin ou malin)

Thyroïdites

Antécédents thyroïdiens divers

Diabète

Astmes et manifestations allergiques
Cancers et affections malignes diverses
Maladies de l'endomètre
Maladies du système
Maladies latentes auto-immunes
Maladies d'origine

Il est évident que ces affections

ont été éliminées de l'étude et ne doivent pas être prises en compte dans l'étude de la réactivité. Les femmes qui ont été examinées cliniquement par un des membres de l'équipe médicale ont été vérifiées par des explorations biologiques.

L'analyse présentée ici porte donc sur les sérum de 261 femmes de plus de 40 ans, ou appartenant à une catégorie ou une autre moins exposées d'affection connue pour entraîner une réactivité auto-

II- TECHNIQUES UTILISEES

1) Les anticorps anti thyroglobuline

ont été recherchés suivant la méthode d'hémagglutination passive décrite en 1961 par FULTHORPE, ROITT et DONIACH

Des hématies de moutons sensibilisées par la thyroglobuline humaine par tannage (1) et stabilisées par formolisation sont utilisées.

Le sérum soit frais, soit le plus souvent conservé à -20°C est prélevé par une pipette (différente pour chaque sérum).

0,1 ml du sérum est additionné de 0,4 ml d'hématies contrôlées, non traitées par la thyroglobuline. La suspension est mélangée et laissée en contact 10 minutes, puis centrifugée.

Le surnageant : une dilution à 1/5 du sérum débarrassé ainsi des agglutinines anti-hématies de mouton est prêt pour le test.

Sur une plaque de plexiglas pour hémagglutination, les dilutions suivantes de sérum sont versées : (0,1 ml)

1/5, 1/25, 1/250, 1/2500, 1/25 000 et 1/5 pour le réservoir de contrôle (2)

2) Recherche du facteur antiglobuline (facteur rhumatofde)

Les antiglobulines ont été recherchés selon la méthode d'EYQUE M et PODLIACHOUK.

On dilue 10 ml de glyocolle concentré dans 90 ml d'eau distillée. Le pH est ajusté à pH 8,2 (Na OH N/10). Les particules de latex de polystyrène en suspension concentrée (ampoules de 1 ml) (3) sont remises en suspension à raison de 1 ml pour 35 ml de la solution de glyocolle.

(1) Wellcome & Co- Londres

(2) Les dilutions sont obtenues en versant :

0,4 ml de soluté salé dans le réservoir 2

0,9 ml " " " " " " 3,4 et 5

0,1 ml de la solution à 1/5 de sérum dans les réservoirs 1 et 6

0,1 ml de la solution à 1/25 dans le réservoir 2 (une fois mélangée)
dans le réservoir 3

0,1 ml de la solution à 1/250 obtenue dans le réservoir 3, dans le réservoir 4

0,1 ml de la solution à 1/2500 obtenue dans le réservoir 4, dans le réservoir 5

Un ml de globuline humaine (3) est dilué avec 4 ml de soluté salé, et laissé 3 minutes à 63°C au bain marie. On dilue ces 5 ml dans 15 ml de la solution de glycocolle.

Ces 20 ml sont mélangés à 20 ml de la suspension de latex non sensibilisé.

On dispose ainsi de 40 ml de latex sensibilisé.

On dispose de 7 tubes à hémolyse par sérum. On place 0,9 ml de la solution de glycocolle dans le premier tube ; 0,5 dans les suivants, 0,65 dans le dernier.

0,1 ml de sérum est versé dans le premier tube et dans le dernier tube, puis on procède aux dilutions successives : 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320

On ajoute 0,5 ml de la suspension de latex sensibilisé dans les 7 premiers tubes, 0,5 ml de latex non sensibilisé dans le dernier. On laisse 90 minutes à 56° C au bain marie. Puis centrifugation 3 minutes à 2 000 tours/Minute.

Lecture au miroir concave éclairé latéralement.

2 bis) Réaction de Waaler Rose (variante HELIER-SVARTZ)

Dans certains cas cette réaction a complété le test au latex.

Technique

Des hématies de mouton (Institut PASTEUR PARIS) sont lavées à l'eau non acide (0,85 % ClNa , 0,02 % HNa) centrifugées 6 000 tours/minute, décantées. Suspension à 1 %

- Les agglutinines naturelles antimouton du sérum du malade sont absorbées 2 fois à 37°, 40 minutes. Le sérum a été décomplémenté 30 minutes à 56°C auparavant.

- 1 ml de globules en suspension sont mélangés à 1 volume de sérum hémolytique à 1/500. 1 h de contact.

- Mettre en contact les tubes contenant la suspension globulaire avec les dilutions du sérum 1 h au bain marie à 37°, puis laisser passer la nuit à +4°C

- Le lendemain matin lecture après passage 2 minutes au bain marie, en comparaison avec des tubes témoins.

3) Immunofluorescence

Les tissus suivants ont congelés à -20°C

Foie de rat

Estomac de rat

Thyroïde humaine (au cours d'une nécropsie précoce)

Des fragments de ces tissus sont placés sur un même support et des coupes de 2 à 4 microns sont faites à - 20°C dans un cryostat microtome (1)

Les coupes sont placées sur une lame de microscope propre et fixées par décongélation

Elles sèchent à la température ambiante. Ainsi se trouvent sur la même lame trois tissus différents qui pourront être étudiés concomittamment.

Les coupes sont ensuite recouvertes du sérum à étudier dilué au 1/10 dans du soluté salé tamponné : 30 minutes d'incubation.

Puis on procède à 3 lavages successifs dans du soluté tamponné phosphaté pH: 7,2 (5 minutes chaque)

Les coupes sont soumises ensuite à l'action du sérum antiglobuline humaine conjugué à l'isothiocyanate de fluoresceïne : 30 minutes d'incubation (cf 3: préparation de l'antiglobuline fluorescente).

On procède de nouveau à 3 lavages successifs dans du soluté salé tamponné pH 7,2 (3 minutes chaque)

Séchage des préparations

Une goutte de glycérine tamponné pH 7,2

Montage d'une lamelle de microscope.

(1) BRIGHT'S (S L E E) Londres

Lecture immédiate en chambre noire au microscope Zeiss
G.F.L. Lampe UV HBC 200 montée avec des filtres d'excitation Bg 12
et Bg 2 (Lecture avec et sans filtre d'arrêts).

Dans chaque série des témoins sont faits :

Sérums normaux de sujets jeunes

Préparations non traitées par le sérum

Préparations non traitées par l'antiglobuline conjuguée

Préparations où la fixation de l'antiglobuline humaine
est inhibée par le traitement préalable par une antiglobuline non conju-
guée.

Les résultats sont exprimés d'après l'importance de la fluores-
cence u, +, +, ++, +++.

La fluorescence est obtenue sur la thyroïde surtout au niveau
de la colloïde ou de la bordure des vésicules (anticorps antithyroglobulines).
Mais parfois le cytoplasme est également teinté (anticorps cytoplasmique)
Plus rarement la coloration est très diffuse (ROITT et DONIACH)

Sur l'estomac la lecture se fait en lisant la fluorescence du
cytoplasme des cellules pariétales (IRVINE, De BOER)

Sur le foie la lecture analyse la coloration des noyaux, mou-
chetée ou diffuse (Facteur anti Nucléaire) (SELIGMANN). Il n'est pas tenu
compte ni des colorations diffuses globales, ni des colorations ne portant
que sur les membranes cellulaires.

NOTE: Conjugaison à l'isothiocyanate de fluoresceine

Le sérum de lapin anti immunoglobuline G humaines préparé
selon la méthode de KABAT est conjugué à l'isothiocyanate de fluoresceine
selon la méthode de NAIRN:

1) un tampon carbonate - bicarbonate

pH 9,0 - 0,5 M est préparé :

Na H CO ₃	3,7 g
Na ₂ CO ₃	anhydre 0,6 g
H ₂ O	qsp 100 ml

et conservé hermétiquement à l'abri de l'air atmosphérique

2) 3 mg d'isothiocyanate de fluoresceine par ml de sérum sont versés dans le volume d'acétone minimum pour obtenir la dissolution.

La solution est agitée pendant une nuit.

3) A un volume de sérum de lapin antiglobuline sont ajoutés deux volumes de tampon carbonate -bicarbonate. La solution est agitée dans un bain de glace (0°C à 2°C) tandis que la solution de fluorochrome dans l'acétone est ajoutée progressivement en 15 minutes. On vérifie que le pH demeure alcalin.

4) Purification

Après conjugaison l'acétone et le tampon sont enlevés par dialyse. Les produits fluorescents non conjugués sont enlevés par extraction sur charbon activé pulvérulent. 150 mg de charbon activé pulvérulent lavé sont utilisés par ml de sérum (2,5 mg par mg de protéines). La quantité de protéines adsorbées est alors de 40 %. Cet inconvénient est compensé par le titre élevé en anticorps du sérum. Le matériel fluorescent non conjugué aux protéines est par contre presque totalement adsorbé.

Les anticorps conjugués sont ensuite concentrés par précipitation de la fraction globulinique, par addition d'une quantité de sulfate d'ammonium saturé en solution, égale aux $\frac{3}{2}$ du volume des conjugués pour obtenir une saturation à 40 %. Le précipité centrifugé est repris dans du soluté salé tamponné phosphaté de façon à obtenir une concentration de 50-60 mg par ml, puis dialysé une nuit contre du soluté salé tamponné phosphaté.

Du Merthiolate à 1% est ajouté à raison d'un $\frac{1}{10}$ de ml pour 10 ml de conjugué. le produit est conservé à + 4°C.

Il est absorbé sur du tissu hépatique thyroïdien et gastrique avant utilisation.

4) Statistiques

La valeur statistique de la comparaison de deux pourcentages d'auto-anticorps a été calculée selon la méthode proposée par H. LAMOTTE pour étudier la signification de deux pourcentages à comparer.

Nous avons donc utilisé la formule

$$\frac{a1}{n1} - \frac{a2}{n2} = \text{Delta I Sigma e}$$

a1- étant le nombre de cas positifs du 1er échantillon
a2 " " " " " " 2ème "

n1 le nombre total du 1er échantillon
n2 " " " " 2ème "

Delta I étant égal à : 1,96 pour une valeur significative à 95 %
2,58 pour une valeur significative à 99 %

Sigma e étant donné par la formule

$$\text{Sigma e}^2 = \frac{(a1 + a2) (.n1 - a1 + n2 - a2)}{n1 n2 (n1 + n2)}$$

CHAPITRE II

R E S U L T A T S

1° L'auto Immunité thyroïdienne chez les sujets âgés

Nous donnons dans ce premier chapitre l'analyse des résultats obtenus dans les recherches d'auto-anticorps circulants chez des sujets âgés au Laboratoire de Pathologie Expérimentale de la Faculté de Médecine.

Nous rappellons brièvement à ce propos les différentes modalités de cette recherche dans les travaux antérieurs et nous comparons ces résultats à ceux de la littérature.

Nous comparons ensuite ces résultats entre eux pour tenter d'affirmer ou d'infirmier l'existence de corrélations dans la survenue de ces différents auto-anticorps.

Ce travail ne prétend pas être une étude complète de chaque auto-anticorps ; chacune de ces réactions immunologiques est surtout considérés dans ses relations avec le vieillissement.

L'IMMUNITE ANTI- THYROIDIENNE CHEZ LES SUJETS AGES

1) Les anticorps antithyroïde

Ces auto anticorps sont de découverte peu ancienne (ROITT 1956) mais leur existence est devenue un fait classique.

a) Ils furent d'abord mis en évidence dans la thyroïdite de Hashimoto (ROITT 1956) et la thyroïdite expérimentale (WITEBSKY et ROSE 1956).

Depuis ils ont été prouvés dans la quasi totalité des affections thyroïdiennes cliniques ou expérimentales : à des titres et des fréquences cependant moindres que lors des thyroïdites immunologiques (Hashimoto et expérimentale)

- Thyroïdite subaigue de Quervain (DONIACH et ROITT 1958)
- Thyroïdite fibreuse de Riedel (PAINE 1957)
- Hypothyroïdie. (GOUDIE 1957, ROITT)
- Goîtres colloïdes (ROITT et DONIACH)
- Maladie de Basedow-Graves (GOUDIE, ROITT, ANDERSON, DECOURT et EYQUEM)
- Cancers de la thyroïde (FULTHORPE)
- Nodules thyroïdiens isolés (DECOURT et EYQUEM)
- Après intervention thyroïdienne (DONIACH)
- Après traitement par l'iode 131 (GORMANT, FINHORN)

b) Les méthodes de mise en évidence sont nombreuses et ont permis de mettre en évidence des anticorps réagissant respectivement avec 3 antigènes : la thyroglobuline, l'antigène microsomial, cytoplasmique, le second antigène colloïde.

- La méthode de précipitation en milieu gélifié (BALFOUR) et la très commode réaction d'hémagglutination passive (FULTHORPE) mettent en évidence les anticorps antithyroglobuline.

- La méthode de déviation du complément (ROITT 1960) réagit avec l'antigène cytoplasmique.

- La méthode radio-immunologique (GOODMAN)

- La méthode d'immunofluorescence indirecte (DONIACH et ROITT) mettent en évidence plusieurs catégories d'anticorps, dont pour l'immunofluorescence , le second antigène colloïde CA2 (BALFOUR)

Tous ces antigènes et leurs anticorps sont spécifiques d'organe et non d'espèce. Cependant des titres moins élevés sont obtenus en immunofluorescence et la réaction d'hémagglutination ne peut être faite qu'avec une thyroglobuline humaine (BEUTNER)

Parmi ces méthodes nous avons utilisé :

1) La réaction d'hémagglutination passive, méthode sensible et facile

2) l'immunofluorescence qui permet d'étudier plusieurs antigènes (donc les anticorps correspondants) sur une même préparation.

Ces deux méthodes sont maintenant bien codifiées, mondialement distribuées, reproductibles. Elles sont décrites au chapitre Matériel et Méthodes (p 8 et 10)

c) L'utilisation systématique de ces méthodes a permis de mettre en évidence des auto-anticorps antithyroïde chez des sujets indemnes d'affection thyroïdienne clinique (DONIACH et ROITT, ASSEM, GOUDIE) Ces auto-anticorps en apparence spontanés apparaissent surtout chez les sujets âgés (ASSEM, DONIACH). Le sexe féminin est particulièrement intéressé.

Nous avons essayé d'établir cette fréquence dans une collectivité de femmes âgées (cf chapitre matériel p. 5)

II- RESULTATS DE NOTRE ETUDE

Deux méthodes ont été utilisées

a) Hémagglutination passive (FULTHORPE)

b) Immunofluorescence (ROITT et DONIACH)

Les techniques en sont précisées au chapitre I (Méthodes

1) Hémagglutination passive (antithyroglobuline)

Cette méthode met en évidence les autoanticorps antithyroglobuline humaine

653 sérums de femmes de plus de 60 ans ont été étudiés. La fréquence totale des sérums positifs a été de 19 % (129 sérums)
Ce chiffre est légèrement supérieur aux données de la littérature (cf III)

Les sujets atteints d'affections thyroïdiennes cliniquement décelables ont été préalablement exclus. Cette fréquence élevée pourrait s'expliquer par la population de femmes "institutionnalisées" (c'est à dire pensionnaires d'un hospice de vieillards). En effet notre série comprend une forte proportion de sujets très âgés (601 sur 653 ont plus de 70 ans). Sur nos 124 cas positifs, 116 ont plus de 70 ans. Cependant au delà de 70 ans, notre série ne montre pas de variation significative avec l'âge (cf tableau n° 2)

T A B L E A U n° 2

Age et Anticorps anti thyroglobuline

Etude de 653 sérums (Hémagglutination passive)

Age

60-69 65-69 70-79 75-79 80-89 84-89 90-94 95 total %

A T g

0	7	37	64	115	155	116	30	5	529	81 %
1/5	1	2	6	6	6	2	3	1	27	4 %
1/25	1	3	6	10	14	14	3	3	54	8,3 %
1/250	0	0	4	6	8	8	2	0	28	4,3 %
1/2500	0	0	1	3	2	4	0	0	10	1,5 %
1/25 000	0	1	0	2	0	0	0	0	3	0,4 %
1/250 000	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0,2 %
1/2 500 000	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0,2 %
total	9	43	81	142	186	145	38	9	653	100 %
Total positifs	2	6	17	27	31	29	8	4	124	19 %
%		14	21	19	16,6	20	21		19 %	

Tableau n°2- : 19 % des sérums des sujets de plus de 60 ans ont des anticorps antithyroglobuline à des titres variés à l'intérieur de ce groupe, il n'y a pas de variation avec l'âge.

L'existence de quelques sérums ayant un taux d'anti-thyroglobuline particulièrement élevé (égal ou supérieur à 1/2 500), nous a

surpris chez des sujets en apparence normaux. Ces sujets ont été réexaminés cliniquement et ont subi des explorations biologiques thyroïdiennes systématiques, qui n'ont fait que confirmer le caractère normal de la thyroïde de ces sujets sur le plan clinique et biologique (tableau n°3)

TABLEAU n°3

I 131 (1)

	6 heures	24 heures	Cholesterol	Iode Protéique	Reflexogramme
1/2 500	14 ‰	35 ‰	2,42		
1/2 500	11 ‰	22 ‰	2,36	8,4	280 ms
1/2 500 000	14 ‰	24 ‰	2,27	5,8	320 ms
1/2 500	14 ‰	28 ‰	3,14	6,0	
1/2 500	16 ‰	30 ‰	2,36	6,1	

Résultats d'explorations thyroïdiennes biologiques chez des malades cliniquement normaux ayant des taux particulièrement élevés d'anticorps antithyroglobuline (Examens faits dans le Service du Pr. TUBIANA, Institut Gustave Roussy- Villejuif).

(1) Ces chiffres bas sont dus à l'utilisation d' I 131 en capsule.

Ces chiffres sont normaux selon cette méthode.

2) Immunofluorescence

a) Comparaison entre ces titres en immunofluorescence et en hémagglutination passive (ce travail est du au Pr. Ag. F. COTTENOT, à notre collègue HARPEY, avec la collaboration du Dr ROLLIN).

Si l'on étudie des sérums pathologiques ayant un titre particulièrement élevé en anticorps anti-thyroglobuline hémagglutinant, on constate 6 fois sur 7 un taux peu différent obtenu par la méthode d'immunofluorescence (cf tableau n°4) On peut donc penser que les résultats des deux méthodes sont comparables. L'étude en immunofluorescence et en hémagglutination passive des mêmes sérums devrait donc donner des résultats voisins.

T A B L E A U n°4

RELATIONS ENTRE LE TITRE EN IMMUNOFLUORESCENCE ET EN HEMAGGLUTINATION PASSIVE

(Ces sérums ne sont pas inclus dans notre série

DIAGNOSTIC	HEMAGGLUTINATION	COLLOIDE	CELLULAIRE
932	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Hypothyroïdie	250 000	25 000	25 000
515	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Hyperthyroïdie	250 000	250	250
988	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Hashimoto	25 000	2 500	2 500
999	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
thyroïdite	2 500	25 000	2 500
900	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Diabètes	2 500	2 500	2 500
1181	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Diabètes	25 000	250 000	25 000
1185	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Normal	250 000	250 000	250 000

b) Etude en immunofluorescence de sérums de sujets âgés normaux contenant des anticorps anti thyroglobuline hémagglutinants

S'il existe une corrélation étroite entre les titres en immunofluorescence et en hémagglutination passive, il existe aussi une corrélation entre le nombre de sérums positifs en hémagglutination passive et en immunofluorescence. Nous avons vu que celle-ci explore au moins 2 antigènes, si on n'épuise pas auparavant le sérum sur thyroglobuline pour mettre en évidence le 3^e antigène (4^e antigène colloidal = CA2)

1) La relation entre les anticorps antithyroglobulines hémagglutinants et les anticorps anti colloide (1^{er} antigène colloidal) sont très étroites en effet ils explorent la même molécule antigénique : la thyroglobuline. Le tableau n° 5 en donne les résultats : la corrélation très forte pour l'ensemble des sérums étudiés (89 %) est d'autant plus élevée que les sérums ont un titre plus élevé. La corrélation est constante au dessus de 1/2 500 en hémagglutination.

La corrélation faible trouvée, pour les sérums aux faibles positivités s'explique par le fait que l'immunofluorescence fut étudiée avec une dilution standard de 1/10.

La positivité en immunofluorescence avec le colloide ne fut retrouvée que chez 4% des sujets âgés négatifs en hémagglutination passive. Chez les sujets témoins jeunes tous les résultats ont été négatifs (40 témoins).

2) Les corrélations avec les anticorps dirigés contre le cytoplasme thyroïdien :

6 % des sujets antithyroglobuline négatifs ont des anticorps anti- cytoplasme thyroïdien

42 % des sujets anti thyroglobuline positifs ont des anticorps anti cytoplasme thyroïdien.

Cette positivité est plus fréquente pour les titres élevés

en hémagglutination passive. Il n'a pas été trouvé de positivité dans les sérums témoins.

T A B L E A U n° 5
R E L A T I O N S
ANTICORPS ANTI THYROGLOBULINE
ANTICORPS ANTI CYTOPLASME THYRODIEN

Anti Thyroglobuline +		Anti Colloïde +1F	Anti Cytoplasme + 1F
Taux	Nombre		
- 0	100	4 %	6/100
+1/5	9	5/9	2/9
1/25	39	35/39	14/39
1/250	40	37/40	18/40
1/2500	6	6/6	4/6
1/25 000	5	5/5	4/5
1/2 500 000	1	1/1	1/1
	100	89 %	42 %

III- COMPARAISON AVEC LES RESULTATS DE LA LITTERATURE

Seuls nos résultats en hémagglutination passive sont comparables puisque obtenus de sujets non sélectionnés (si ce n'est que les affections thyroïdiennes et immunologiques ont été exclues - cf Méthodes) Nos résultats en immunofluorescence ne le sont pas, puisque obtenus à partir des sérums déjà classés en Anti thyroglobuline positifs et négatifs.

Les différents résultats de la littérature sont donnés par le tableau n°6.

Nous voyons que notre fréquence de 19 % est identique à celle de LITWIN obtenue par la même méthode, et proche de celles obtenues par GOUDIE (16 %) et par ROITT (15 %) avec des techniques différentes. La différence de pourcentage s'explique peut-être aussi par le fait que des femmes plus jeunes (de 50 à 60 ans) sont incluses dans ces

séries

La différence est plus marquée avec les résultats de KORNSTAD (11,7 %) qui utilise la même technique et avec ceux de FEDELI (9,7 %) qui utilise une technique voisine (agglutination du latex-thyroglobuline) sans doute moins sensible.

Cependant si l'on supprime de notre série les cas faiblement positifs (27 sérums positifs au 1/5) la fréquence des auto anticorps descend à 14,9 %.

TABLEAU n° 6
Fréquence des anticorps antithyroïde chez les sujets âgés
(Résultats de la littérature)

Auteurs	Méthodes	Hémagglutination passive	Latex	Fixation C'	Immuno-fluorescence
KORNSTAD	: F > 50ans :	11,7 %	:	:	:
	: F < 50 ans :	8,7 %	:	:	:
FEDELI	: > 65 ans :		: 9,7 % :		:
ROITT	: N > 60 ans :		:	:	: 15 %
DONIACH	: N < 60 ans :		:	:	: 0 %
	: affections :		:	:	: 87 %
	: thyroïdiennes :		:	:	:
GOUDIE	: F > 50 ans :		:	:	16 % :
	: témoins :		:	:	3 % :
	: total sur :		:	:	6,8 % :
	: 486 cas :		:	:	:
LITWIN	: > 50 ans :	19 %	:	:	:
	: < 50 ans :	6 %	:	:	:
MOORE	: N agé :	10 %	:	:	5 % :
	: N jeune :	4 %	:	:	3 % :
IVRY	: F > 60 ans :	19 %	:	:	:
	Taux > 1/5 :	14,9 %	:	:	:

IV.- VALEUR DES AUTO ANTICORPS ANTI THYROGLOBULINE ET ANTI-MICROSOMES THYROIDIENS

a) Chez les sujets porteurs d'une affection thyroïdienne, leur rôle pathogène est déjà contesté.

En effet si les taux élevés des sérums de malades atteints de maladies de Hashimoto paraissent cytotoxiques in vitro sur les cellules thyroïdiennes cultivées (FULVERTAFT, IRVINE, KITE) : cette cytotoxicité in vitro paraît en fait dirigée essentiellement contre des cellules altérées; en particulier celles dont la membrane cellulaire n'est plus intacte.

La transmission expérimentale d'une thyroïdite n'est pas possible par l'injection de sérum hyperimmunisé. De même le rat né de mère atteinte de thyroïdite a un fort taux d'anticorps circulants à la naissance. Il n'a cependant pas de thyroïdite (ROITT, JONES et DONIACH)

b) Les lymphocytes immuns et non les anticorps sont à l'origine des thyroïdites expérimentales :

Pour provoquer une thyroïdite auto-immune il faut injecter des extraits thyroïdiens avec de l'adjuvant de Freund complet (ROITT et JONES). Les lésions thyroïdiennes apparaissent avant les anticorps circulants dans les thyroïdites expérimentales (ROITT et DONIACH 1962).

- Les lymphocytes de rats ayant eu une thyroïde expérimentale induite, détruisent les cellules thyroïdiennes in vitro (BIERKLUND)

- Dans la thyroïdite de Hashimoto il y a un envahissement lymphocytaire de la thyroïde, les lymphocytes pénètrent même le cytoplasme des cellules vésiculaires (ROITT et DONIACH 1962).

- Les lymphocytes de malades atteints de maladie de Hashimoto ne sont pas cytotoxiques vis à vis des cellules thyroïdiennes normales.

Si la culture de tissu thyroïdien provient d'un goître de Hashimoto il y a pénétration des lymphocytes que ceux-ci proviennent d'un malade atteint de maladie de Hashimoto ou d'un sujet bien portant (LING)

c) Si les anticorps anti thyroïdiens ne sont pas la cause d'affections thyroïdiennes en sont-ils la conséquence ?

L'apparition d'anticorps anti thyroïde après chirurgie ou I 131 viennent à l'appui de cette hypothèse ainsi que la fréquence dans toutes les affections thyroïdiennes de ces anticorps (DECOURT et EYQUEM) quelque soit l'âge (NILSSON et DONIACH)

GOUDIE retrouve en effet, 8 fois sur 9 décès de sujets âgés ayant des anticorps fixant le complément en présence de thyroglobuline, des lésions thyroïdiennes banales : infiltration lymphocytaire et cellules d'Askanazy.

On ne peut en tirer cependant de conclusions formelles car ces lésions thyroïdiennes sont extrêmement fréquentes : GOUDIE les rencontre 45 fois sur 156 nécropsies de femmes âgées. Les lésions thyroïdiennes latentes sont donc plus fréquentes que les anticorps antithyroïde.

Faut-il en conclure qu'il faut joindre à des lésions thyroïdiennes cliniques ou infra cliniques, un terrain particulier pour développer des anticorps antithyroïde : et que ces lésions thyroïdiennes latentes et ce terrain se rencontrent particulièrement chez les femmes âgées ?

La nature de cette réactivité particulière n'est pas encore connue.

Elle ne semble pas directement liée au thymus malgré les observations de IRVINE et SUMERLING qui montrent que le thymus des sujets ayant une maladie thyroïdienne avec auto-anticorps est plus volumineux que celui des sujets ayant une maladie thyroïdienne sans auto-anticorps. Chez le sujet âgé existe une involution thymique et les restes thymiques ne peuvent être retrouvés.

On a voulu aussi incriminer l'hérédité. Les auto anticorps thyroïdiens sont en effet plus fréquent dans les familles de sujets atteints d'affections thyroïdiennes. (NILSSON, DONIACH et NILSSON). Mais cette hérédité n'est-elle pas celle de l'affection thyroïdienne elle-même ?

Cette idée est controuvée par HALL et OWEN. Cette hypothèse n'est guère satisfaisante pour expliquer la fréquence élevée de ce phénomène auto-immun chez le sujet âgé, si ce n'est pour définir l'hypothétique notion de terrain.

THYROIDE ET VIEILLISSEMENT

Le problème pourrait être envisagé de façon inverse: si on admet avec GRABAR que la réactivité auto-immune s'élève avec l'âge - ou plus exactement avec le vieillissement, tout facteur "gérontogène" pourra augmenter la réactivité auto-immune.

Les affections thyroïdiennes sont au premier rang de ces affections "vieillissantes", par le rôle favorisant sur l'athérosclérose et par le ralentissement métabolique général qu'entraîne toute diminution du fonctionnement thyroïdien.

Ce vieillissement précoce a été chiffré récemment dans des régions d'endémie goitreuse (CIUCA); la fréquence des vieillissements précoces est de 31,7 % chez les goitreux au lieu de 8,9 % dans le groupe sans goitre. La fréquence d'affections de nature immunologique comme la polyarthrite rhumatoïde est triple chez les goitreux.

2° - Le Facteur rhumatoïde chez les sujets âgés

Les propriétés antiglobuliniques des sérums de Polyarthrite rhumatoïde (PAR) sont anciennement connues (Waaler 1940)(Rose 1949) Les sérums peuvent aussi réagir avec des globulines séparées chimiquement : Fraction II de COHN. Ces facteurs antiglobuliniques ont été dénommés " Facteur rhumatoïde " et isolés comme des IgM globulines (SVARTZ H et CARLSON N.).

Ce facteur auto anticorps dirigé contre un antigène circulant: les globulines anticorps IgG, a paru d'abord caractéristique des polyarthrites rhumatoïdes. La fréquence des sérums présentant ce facteur dans cette affection varie selon les auteurs : 50-60 (BURI) 77 % (de SEZE) 80,9 % (ARON) 80 %(HUBAULT et KAHN) 85,8 %(FALLET et MEYER)., 85-90 % (SVARTZ) 90 % (BURBY). La positivité est plus forte pour les réactions type Waaler Rose que pour les réactions type latex. Les positivités sont élevées et les 2 tests concordent le plus souvent.

Ce facteur n'est, en fait, pas spécifique puisqu'il a été décrit également :-Dans les différentes connectivités : lupus érythémateux (50 %) sclérodermie , Périartérite noueuse.

-Dans des affections cutanées : Psoriasis

- Dans les cirrhoses (10 % Svartz) (32 % : ARON) et les hépatites virales.

-Dans les dysprotéïnémies (10 %)

-Enfin dans différentes affections : Silicose, Syphilis, Sarcoidose, Lèpre, et dans des phénomènes immuns quasi expérimentaux telles les transplantations rénales (WALLER).

Le facteur rhumatoïde a été décrit également chez le sujet âgé en apparence normal et dans quelque cas de sérums d'adultes normaux. Nous reverrons l'intérêt théorique de ces faits. Le test de WAALER ROSE serait plus spécifique de la polyarthrite que le test au latex (SERRE, COSTE et DELBARRE).

Méthodes de mise en évidence des facteurs antiglobuliniques

Elles sont extrêmement nombreuses. Des différences dans la sensibilité des méthodes expliquent les variations dans les résultats. Chaque méthode donne cependant des résultats assez stables d'une expérimentation à l'autre.

La première technique décrite fut celle dite de Waaler Rose basée sur les méthodes d'hémagglutination passive. La réaction initiale utilisait l'hémolysine anti-mouton de lapin comme globuline et les hématies de mouton comme particules. Depuis, des perfectionnements ont ajouté une absorption préalable des hétéroagglutinines (variante Heller-Svartz); d'autres ont remplacé les hématies de mouton par des globules humains (Variante Waller Vaughan). La technique la plus employée en France actuellement utilise des hématies O Rh (-) humaines et des agglutinines anti-hématies humaines, de lapin (Jacqueline, Eyquem)

Il existe de nombreuses autres variantes de ces méthodes : méthode de Heller avec hématies tannées sensibilisées aux gamma globulines (humaine ou animale).

Le deuxième type de méthode consiste à fixer une gamma-globuline isolée chimiquement sur des particules, afin d'en provoquer l'agglutination par le facteur rhumatoïde. Ces méthodes utilisant la fraction II de Cohn sont souvent dites "F2".

La méthode d'hémagglutination passive de Heller pourrait être rattachée à ce groupe, puisqu'elle n'utilise pas des anticorps anti-hématies.

La méthode la plus courante est le test au latex (SINGER et KLOTZ) fixant les gamma globulines sur des particules de latex de polystyrène. Le facteur rhumatoïde agglutine ces particules cou-

vertes de gamma globulines.

Des microméthodes en ont été tirées (RA test, Latex capillaire).

Diverses méthodes utilisent d'autres particules en particulier la Bentonite, le Kaolin, le Benjoin (BADIN).

Nous avons utilisé une variante de la méthode au Latex-globuline (1960) (EYQUEM) la technique est détaillée au chapitre "Méthodes", page 8.

Résultats

Les résultats obtenus par le test au Latex chez 635 femmes âgées de plus de 60 ans sont analysés par le tableau n° 7

Par cette méthode qui donne normalement une positivité de l'ordre de 3% sur les sérums témoins, il a été obtenu 84 sérums latex positifs c'est à dire 13,3 %. Il n'a pas été vu de progression du taux des positivités chez les sujets très âgés (cf tableau n° 7).

Les sérums des sujets atteints de Polyarthrite rhumatoïde, de connectivité ou même d'affections rhumatismales mal classées avaient été exclus de cette étude, ainsi que les cirrhoses et les dysprotéinémies.

57 des sérums latex positifs ont été étudiés par la méthode de Waaler Rose (variante Jacqueline et Eyquem) 47 de ces sérums ont eu une réponse positive à l'épreuve de Waaler Rose, 10 sont restés négatifs. Le taux de positivité était le plus souvent analogue à celui obtenu par la méthode au Latex globuline (tableau n° 8)

A titre de comparaison 24 sérums de polyarthrite rhumatoïde ont été testés ; 10 d'entre eux avaient un test au Latex (+) (39 %). Mais certains étaient en dehors de toute poussée, ce qui explique peut-être ce fort pourcentage de sérums négatifs (tableau n° 10)

Dans les affections articulaires différentes de la polyarthrite rhumatoïde, il n'existe qu'une élévation peu significative (18,7 %) du nombre des sérums positifs par rapport aux témoins du même âge (tableau n° 9).

T A B L E A U n° 7

Age et test au Latex Globuline

Latex/ Age	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	>95	Total	%
0	9	36	70	119	149	127	34	7	551	86,7
1/20	0	3	3	0	4	5	1	1	17	2,7%
1/40	0	1	0	1	3	1	0	0	6	0,9%
1/80	0	0	1	5	3	4	1	1	15	2,4%
1/160	0	1	3	2	7	4	0	0	17	2,7%
1/320	1	0	3	8	13	2	0	0	29	4,6%
Total	10	41	80	135	179	143	38	9	635	100%
% +	10 % (+)	12,2 % (+)	12,5 % (+)	11,1 % (+)	16,7 % (+)	11,1 % (+)	10,5 % (+)	22 % (+)	13,3 % (+)	

T A B L E A U n°8

Test au Latex et Waaler Rose

Latex		Waaler Rose					
Latex		0	1/4	1/28	1/56	1/112	1/224 T(+)
L	1/20	3	1	0	2	2	2 7/10
A	1/40	1	1	0	0	1	3 5/6
T	1/80	1	1	2	0	2	0 5/6
E	1/160	3	1	1	0	4	3 9/12
X	1/320	2	1	2	4	6	8 21/23
	T	10	5	5	6	15	16 41/57

T A B L E A U n° 9

Antécédents articulaires douteux
(Polyarthrite rhumatoïde exclus)

Affections/Latex							Total	% +
Articulaires	(-)	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320		
(+)	39	3	0	3	1	2	48	18,7%
(-)	512	14	6	12	16	27	587	12,8%
Total	551	17	6	15	17	29	635	13,2% % Latex

%	7,01%	10,7%	7,5% au total
arthropathies (P.A.R. exclues)	chez les sujets latex (-)	chez les sujets latex (+)	

T A B L E A U n° 10

Polyarthrite	rhumatoïde	et	Test au Latex IgG
24 cas	utilisables		
	Latex (+)		10
	Latex (-)		14

Comparaison avec les résultats de la littérature

La technique simple de la recherche du facteur anti-gamma gl obuline a été souvent appliquée à l'étude sérologique du sujet âgé parfois de façon massive (KISSICK, ARON). Les variations des résultats selon ces auteurs dépendent semble-t-il de différences techniques. Ainsi HEINER et LEVIN obtiennent des différences considérables selon que les particules de latex sont de 0,8 microns ou de 0,2 microns.

42 % pour les sujets âgés

4 % pour les témoins dans le premier cas

28 % pour les sujets âgés

0 % pour les témoins dans le second cas

Quelque soit la technique utilisée, il n'existe que peu ou pas de réactivité chez le sujet de moins de 60 ans, la fréquence s'élève chez le sujet âgé ; l'augmentation de fréquence allant du double (LAVRENCE) à près de 8 ou 9 fois celle de l'adulte (KISSICK, HEINER, LITWIN). Ces données sont résumées sur le tableau n° 11.

Des variations avec le sexe sont décrites de façon contradictoire; la fréquence paraît supérieure chez la femme pour ARON ; chez l'homme pour LAVRENCE

De même une progression continue avec l'âge est décrite par DRY et KAHN, alors qu'elle n'apparaît pas dans notre série.

T A B L E A U n° 11

Analyse des Résultats de la Littérature
sur

La Recherche du facteur rhumatoïde
chez les sujets âgés

Sérums positifs

auteur : Recrutement : Latex:Waller : Autres : au moins un
: : : : Méthodes des tests

KEISSICK		>	65ans				
	12-24 ans			4,2%			
	(analyse de			0,47%			
	11 000 sérums						
ARON	216	>	70 ans	17,6%			
VARGUES	H	>	70 ans	13,5 %			
	F	>	70 ans	20,9 %			
HEIMER	121	>	65 ans	42 %	2%	46%	
LEVIN		<	65 ans	4 %			
MILAZZO	110	>	64 ans	47,2%			
	50	<	64 ans	6%			
VIARA		>	65 ans	7%			
BALL.J		>	64 ans		9,4%		
WALLER		>	64 ans				30%
		<	64 ans				4%
VALKENBURG	45-69 ans			13%			
HIJMANS							
LAWRENCE		>	64 ans		H 11%		
		<	64 ans		F 9%		
					4%		
DRY	169	>	80 ans	55%			
et KAHN	cas	>	70 ans	21%			
	50-70			12%			
LITWIN	235	>	50 ans	25,4%	2,6%	14,9%	30%
	270 controles			2,6%	2,5%	2,9%	3,3%
IVRY	635	>	60 ans	13,3%			

Interprétation des anticorps antiglobulines

1) Facteur rhumatoïde et maladie rhumatismale

La positivité de ces réactions dans 70 à 90 % des polyarthrites rhumatoïdes ; l'évolutivité proportionnée à celle de l'affection font penser à une étroite corrélation.

Cependant l'existence de taux parfois élevés de facteur rhumatoïde chez des sujets indemnes de polyarthrite ; l'existence de cas sans facteur rhumatoïde ; l'absence de lésion articulaire provoquée par l'injection de ce facteur, permettent de conclure que le facteur rhumatoïde n'est pas à l'origine des lésions articulaires de la P.A.R. En est-il pour autant une conséquence par libération d'un antigène commun avec les gamma globulines, par les lésions tissulaires articulaires de la maladie ? On peut en effet provoquer des lésions analogues, chez l'animal, par injection locale de fibrine hétérologue et homologue (GLYNN).

2) Une autre explication serait la réactivité de l'organisme envers une nouvelle substance apparue, soit au niveau du tissu articulaire malade, soit par altération d'une gamma globuline provoquée par la maladie rhumatismale ou toute autre cause.

Expérimentalement en effet, la dénaturation de la gamma globuline la rend antigénique vis à vis de l'espèce et même de l'animal d'où elle provient (McCLUSKY et BENACERRAF) ceci survient également chez l'homme (MAURER).

Cette modification pourrait être extrêmement discrète : n'a-t-on pas pu provoquer des anti-anticorps agissant sélectivement sur un seul anticorps (GELL) et non sur les anticorps voisins.

3) L'existence d'un facteur sérique de type IgM-19S à activité anti-globulines-immunes pourrait être un phénomène normal :

WATSON, NELLEN, MILGROM (1962) démontrent sa présence quasi constante chez le lapin, Ces anti-anticorps sont retrouvés chez l'homme normal (MILGROM et DUBISKI, WATSON). TARANTA, MUELLER-EBERHARD, VALKENBURG prouvent l'existence dans le sérum humain normal d'un facteur thermolabile, détruit par chauffage 30 minutes à 56°C qui inhibe une réactivité du type facteur rhumatoïde. En l'absence de cet inhibiteur, et avec une modification très sensible du Latex 60 % des sérums de sujets normaux possèdent une IgM ayant une activité anticorps vis à vis de l'IgG faisant partie des complexes ag-Ac présents de la circulation (F. KLEIN).

De même Los PALLUTO et ZIFF fractionnent par chromatographie des sérums latex (-6) et en extraient des fractions sériques d'activité Latex (+).

Par ailleurs, F. KLEIN décrit un second composant sérique capable d'agglutiner les particules de latex globulines à 37°C, mais entièrement différent du facteur rhumatoïde et analogue à C'Iq.

Les autoanticorps anti-globuline paraissent pouvoir assurer un rôle de clearance des globulines immunes modifiées ; ils réagissent électivement avec les complexes antigènes-anticorps formés et les gamma globulines aggrégées (ESTELMAN et KUNKEL) et ils augmentent la sequestration in vivo des hématies couvertes par des anticorps incomplets (KAPLAN et JANDL).

Ils peuvent dans quelque cas jouer par leur seule présence un rôle pathologique : quand des complexes d'IgM antiIgG et d'IgG circulants en excès d'antigène, s'aggrègent et précipitent au froid, réalisant une cryoglobulinémie (PEETOOM) ce phénomène est fréquent chez la femme âgée

4) Le rôle des cellules immunologiquement compétentes ne doit pas être négligé comme en témoignent :

- La positivité fréquente du test au Latex dans certaines

leucémies (SZMIGIEL)

- L'association possible lymphome malin- polyarthrite
rhumatoïde (CANMARATA)

5) Comment interpréter plus particulièrement l'élévation
de la fréquence des anti-gamma globulines chez le vieillard.

Plusieurs mécanismes peuvent être invoqués : la plus grande
fréquence de lésions tissulaires, ou la possibilité de gamma globulines
anormales (cf gamma globulines et interrelations facteur rhumatoïde -
taux des gamma globulines).

- La diminution d'activité de l'inhibiteur normal du
facteur rhumatoïde, permettant à celui-ci de s'extérioriser.

- l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre des auto-
anticorps apparus nouvellement ou anormalement augmentés chez le
sujet âgé.

3° - Le facteur anti-nucléaire chez les sujets âgés et Etude
des corrélations avec d'autres auto-anticorps circulants

Les anticorps anti-muqueuse gastrique et le facteur anti-nucléaire ont été comparés chez les sujets en fonction de leur réactivité anti-thyroïdienne. Nous devons donc étudier leurs corrélations dans le même temps.

Les autres corrélations seront étudiées après ces deux auto-anticorps.

L'auto immunité nucléaire chez les sujets âgés : corrélations avec les autres tests.

1°) Les ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES

Les premiers travaux les mettant en évidence datent de 1955 (MIESCHER). Mais c'est en 1957 que différentes équipes utilisant des techniques variées décrivent chez les malades lupiques soit un facteur nucléaire (HOLBORROW, FRIOU) soit des anticorps anti-acides désoxyribonucléiques (SELIGMANN, SELIGMANN et MILGROM, CEPELLINI).

Depuis, les techniques se sont multipliées. Des recherches systématiques ont mis en évidence ces auto-anticorps dans de très nombreuses affections.

Le lupus érythémateux disséminé non traité donne avec les méthodes les plus sensibles (immunofluorescence) des sérums positifs dans 100 % des cas (ALEXANDER, SELIGMANN, CANNAT, HAMARD).

Mais ces anticorps anti-nucléaires ne sont pas spécifiques car on rencontre des sérums positifs dans de très nombreuses affections.

Hépatite lupofde 100 % des cas (SELIGMANN)

Anémie érythroblastopénique avec tumeur thymique , 100 % (S)

Myasthénie 80 % (S) (10 % Van der GELD)

Sclérodermie 72 % (S)

Purpura hyperglobulinémique 66 % (S)

Polyarthrite rhumatoïde 61 % (S) (65 % Alexander)

Syndrome de Sjögren 50 % (S)

Lupus discoïde 49 % (S)

Polyarthrite rhumatoïde infantile 33 % (S)

Tuberculose traitée depuis plus d'un an 28 % (S)

Polymyosite et Dermatomyosite 22 % (S)

Leucémie lymphofde chronique et Lympho : Sarcome 22 % (S)

Gastrite atrophique (femmes) 16 % (COGHILL)
Maladie de Waldenstrom 13 % (S)
Affections thyroïdiennes 11 % (ROITT) BIERMER 11% (ROITT)
Sclérodermie 7 % (S)
Anémies hypochromes avec achlorhydrie gastrique 5 % (COGHILL)
Hémopathies malignes diverses 4 % (S)
Tuberculoses non traitées 2 % (S)
(S = D'après SELIGMANN, HAMARD et CANNAT)

Ces anticorps anti-nucléaires ont été retrouvés chez l'animal
les souris NZB chez qui apparaissent spontanément des affections auto-
immunes, développent des anticorps antinucléaires (NORINS).

On peut provoquer également l'apparition de tels auto-anti-
corps par immunisation de l'animal avec des noyaux cellulaires, des
Nucléo Protides (MIESCHER 1960) ou de l'histone (BARDAWIL).

2) METHODES DE MISE EN EVIDENCE

Elles sont extrêmement nombreuses. Les réactions anti-
nucléaires peuvent s'étudier

soit avec les noyaux entiers
soit avec les Désoxyribonucléoprotéines
soit avec les histones
soit avec les acides desoxyribonucléiques

A) Les méthodes étudiant la réactivité des noyaux entiers :

Dès 1950 HASERICK démontrait qu'une gamma globuline
sérique était indispensable à la survenue du phénomène LE (cellule
de Hargraves). Ce facteur pour être mis en évidence par la réaction
de consommation de l'antiglobuline (MIESCHER)

Mais l'immunofluorescence indirecte permet la meilleure
mise en évidence (HOLBORROW, FRIOU). Les techniques d'immunofluo-

rescence sont extrêmement nombreuses dans leurs variantes. Elles peuvent utiliser : des leucocytes, des cellules de la muqueuse buccale, des cellules en culture, des coupes d'organe, notamment du foie, soit humain, soit provenant de souris ou de rate.

Cette méthode est de toute la plus utilisée

Différents aspects peuvent y être constatés :

- soit une fluorescence homogène du noyau (anticorps antinucléoprotéines)(HAMARD)

- soit une fluorescence répartie avec un aspect " moucheté " (SPECKLED) : la fluorescence forme un réseau finement granité dans un noyau aux limites imprécises (BECK). Ces anticorps réagissent avec une glycoprotéine soluble.

- soit une fluorescence nucléolaire, moins fréquente (ROWELL)

- soit plus rarement une fluorescence à la périphérie lié peut-être à la réaction d'anticorps anti ADN avec un matériel nucléaire exsudé (HAMARD)

La méthode d'immunofluorescence , extrêmement sensible, est la plus utilisée actuellement.

B) Méthodes mettant en évidence les anticorps réagissant avec les acides désoxyribonucléiques

Ces méthodes ont l'intérêt d'utiliser un antigène simple et isolable.

On peut utiliser :

- La précipitation (SELIGMANN 1957)

- La fixation du complément (SELIGMANN et MILGROM, CEPILLINI) mais le sérum des lupiques a une activité anti-complémentaire

- La floculation des particules de Bentonite - ADN (BOZICEVICH

- l'anaphylaxie cutanée passive du cobaye (DEICKER)

De ces méthodes la précipitation et la floculation restent les plus employées.

C) Méthodes mettant en évidence les anticorps anti-Désoxyribo-nucléoprotéines et les histones

- Anti Desoxyribonucléoprotéines : 3 sont proposées
 - Fixation du complément (HOLMAN)
 - Agglutination du latex-Nucléoprotéines (CHRISTIAN)
 - Immunofluorescence sur un précipité de nucléoprotéine (FRIOU)

- Histones

- Fixation du complément : (HIJMAN)

Ces méthodes sont aujourd'hui moins utilisées que l'immunofluorescence indirecte sur les noyaux. Ceci d'autant qu'il n'y a pas de correspondance absolue entre les anticorps anti ADN et les anticorps anti nucléo Protides. Cependant les antiNucléo Protides donnent un taux plus élevé de positivité que les anti ADN.

A ces différentes méthodes correspondent des constituants différents du FAN ; comme le montre le fait que l'absorption d'un sérum antinucléaire sur un des antigènes (ADN ou histone) ne supprime pas la réaction du sérum avec les noyaux ou les Nucléoprotéines (BECK 1961). KUNKEL distingue jusqu'à 6 constituants différents du FAN.

D) Ces anticorps anti-nucléaires ont été retrouvés dans les 3 immunoglobulines (BARNETT 1964)

Les fréquences sont pour ROTHFIELD

94 fois sur 100 dans les Ig G

83 fois sur 100 dans les Ig M

55 fois sur 100 dans les Ig A
78 fois pour 100 dans 2 ou 3 des catégories précédentes.

Parmi les sérums où l'on trouve le FAN en IgM, certains résistent au Mercaptoethanol, ce fait survient lors d'une affection active ou récente (ROTHFIELD)

E) Ces nombreuses méthodes, et plus particulièrement l'immunofluorescence indirecte et la précipitation avec l'ADN, permettent de rechercher de façon systématique le facteur antinucléaire, non seulement dans un grand nombre d'affections, ainsi que nous l'avons vu, mais également chez des sujets normaux. De nombreux auteurs devaient être frappés par la fréquence élevée des sérums FAN (+) chez les sujets âgés normaux

II- RESULTATS

Nous avons tenté de connaître la fréquence des sérums FAN(+) chez les sujets âgés, mais en fonction de la positivité du test d'hémagglutination passive avec la thyroglobuline.

Nous avons utilisé la méthode d'HAMARD et SELIGMANN (cf technique chapitre Méthodes).

Nous avons étudié par ce procédé 100 sérums positifs avec les hématies de mouton tannées sensibilisées à la thyroglobuline et 100 sérums négatifs. Tous les sérums sont de sujets âgés du sexe féminin. Chez les 100 sujets âgés positifs, 13 % avaient des anticorps antinucléaires, alors que seulement 8 % des sujets négatifs en thyroglobuline en possédaient. La différence entre ces deux taux de positivité n'est pas significative. Rapporté à la proportion de chacune des catégories de sérums, la fréquence du FAN (à 1/10) paraît dans cette série de l'ordre de 10,5 % (tableau n° 12).

L'existence d'une corrélation entre positivité en facteur rhumatoïde et positivité au facteur antinucléaire chez l'adulte âgé sans affection apparente paraît infirmée (cf tableau n° 13)

En effet dans les sérums de notre série (56 latex +, 129 Latex -), étudiés à ce double point de vue, le pourcentage de

de sujets Latex positifs est identique (12 %) dans les deux séries quelqu'en soit la positivité du test au Latex. L'exclusion des sérums antithyroglobuline positifs des résultats abaisse légèrement le taux des positivités.

8 à 13 % (10,5 %) des sujets de notre série ont un sérum contenant le Facteur antinucléaire (le pourcentage légèrement supérieur observé chez les sujets ayant un anticorps antithyroglobuline n'est pas significatif, il n'y a pas de corrélation apparente entre le facteur antinucléaire et les anticorps antithyroglobuline ou le facteur rhumatoïde).

T A B L E A U n° 12

Relations anticorps antithyroglobulines (AT gl)
- Facteur antinucléaires (FAN)

100 sujets âgés à Tgl négatifs = 8 % FAN positifs

100 sujets âgés à Tgl positifs = 13 % FAN positifs

Fréquence rapportée au nombre total de sérums = 10,5 %

La différence entre les deux pourcentages n'est pas si significative.

T A B L E A U n° 13

Relations Facteur Rhumatoïde Facteur antinucléaire

56 sujets âgés Latex positifs 7 12 % FAN positifs)

(antithyroglobuline + exclue : 3/46 7 % FAN positifs

129 sujets âgés Latex négatifs 16 (12 % FAN positifs)

(antithyroglobuline + exclue = 6,54 11 % FAN positifs)

Il n'y a pas de relation apparente entre facteur rhumatoïde et facteur antinucléaire.

III- COMPARAISON AVEC LES RESULTATS DE LA LITTERATURE

Nos pourcentages de positivité se placent entre ceux de LITWIN 7,5 % et ceux de SELIGMANN (19 %). Les différences de sensibilité des techniques sont sans doute en cause (cf tableau n°14)

Rappelons que ces taux n'ont d'intérêt que dans la mesure où les sujets ont été examinés attentivement, de très nombreuses affections entraînent des taux de positivité non négligeable - en particulier chez les sujets âgés.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature consultée d'étude de la positivité du facteur antinucléaire en fonction de la réponse à d'autres auto antigènes chez les sujets âgés.

TABLEAU n° 14
Facteur antinucléaire et âge
Résultats de la littérature

				Antinucléaire (If)
ROITT	:	Nx âgés	:	19 %
	:	Nx jeunes	:	0 %
	:	LED	:	100 %
SELIGMANN HAMARD et CANNAT	:	20-40 ans	:	5 %
	:	4 - 60 ans	:	5 %
	:	60 - 80 ans - H	:	13 %
	:	- F	:	23 %
	:	Total	:	19 %
	:	80 ans - H	:	50 %
	:	F	:	50 %
LITWIN	:	50 ans	:	7,5 %
IVRY	:	F 60 ATg +	:	13 %
	:	F 60 ATg -	:	8 %
	:	Sujets Latex +	:	12 %
	:	Total	:	10,5 %
NORINS	:	souris NZB	:	
	:	10 mois	:	85 %
	:	2 mois	:	45 %

IV- VALEUR DES AUTO ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

a) Chez les sujets porteurs d'une affection pathologique

L'existence d'une action nocive des anticorps antinucléaires chez les sujets lupiques a tenté d'être démontrée : ce facteur ne permet-il pas la phagocytose des polynucléaires ? Mais il n'a jamais pu être prouvé que la FAN pénétrait dans une cellule saine ou permettait la phagocytose d'une cellule vivante saine.

Les lésions glomérulaires sont une des causes de mort les plus fréquentes du L.E.D. Or le dépôt d'anticorps (gamma globulines) et de complément a été démontré dans les lésions glomérulaires lupiques. Cependant dans la néphrite de Masugi, seuls les anticorps hétérologues causent une néphropathie car ils sont ensuite " attaqués " par des anticorps immuns antiglobuline hétérologue du receveur. D'autre part le nouveau né de mère lupique reçoit des anticorps antinucléaires (GOOD) et ne développe pas de manifestation pathologique, à l'exception de rares cas de lupus discorde chronique (JACKSON).

Il existe cependant une relation entre les anticorps antinucléaires et l'évolution du lupus. SELIGMANN trouve chez les lupiques

en poussée non traités	96 % d'anticorps antinucléoprotides
traités mais peu améliorés	: 70 % d'anticorps antinucléoprotides
traités améliorés	: 48 % d'anticorps antinucléoprotides
en rémission	8 % d'anticorps antinucléoprotides

Pour les précipitines anti ADN, ces taux deviennent respectivement : 73 %, 33 %, 9 %, 0 %.

A l'encontre d'un rôle toxique direct viennent s'ajouter

- L'impossibilité lors de l'immunisation antinucléaire expérimentale de provoquer des manifestations pathologiques, alors que les auto anticorps parviennent à des titres élevés, et que l'on peut

voir apparaitre des cellules de Hargraves (MIESCHER 1960)

- La survenue d'anticorps antinucléaires spontanés chez les lapins normaux (BARNETT).

- L'absence de nocivité du facteur antinucléaire sur les cellules en culture.

- L'absence de fluorescence indirecte avec les noyaux des cellules de biopsies cutanées de lésions lupiques avec sérum positif (SELIGAMANN 1965).

- La fréquence élevée des connectivites chez les sujets agammaglobulinémiques (GOOD)

b) Le rôle d'une éventuelle hypersensibilité retardée antinucléaire

L'action d'un processus d'immunologie cellulaire est probable, mais non prouvée.

Cependant STASNY a pu provoquer des lésions d'aspect lupique chez des rats rendus tolérants à des cellules homologues et injectés ultérieurement par de grandes quantités de ces cellules.

Les anticorps antinucléaires sont-ils de simples témoins ou jouent-ils un rôle de guidage des lymphocytes immuns?

c) Mécanisme d'apparition des auto-anticorps antinucléaires

- Il est difficile d'immuniser un animal par de l'ADN ; il faut utiliser un ADN dénaturé, ou immunisé par des bases puriques ou pyrimidiques conjugués à des protéines (BUTLER, TANENBAUM).

- Des lésions tissulaires liées à l'ischémie cellulaire, à des modifications chromosomiques, (donc de l'ADN) ou à une cause inflammatoire pourraient modifier l'ADN et provoquer une auto-immunisation.

- Il est possible d'immuniser des lapins par des ribosomes bactériens, contre leur propre ARN (PANIGEL). Ces anticorps induits par réaction "croisée" d'origine bactérienne n'entraînent aucune manifestation pathologique. Le rôle d'un antigène extérieur ne peut donc être exclu dans les phénomènes humains.

- Le nombre des associations pathologiques dans le lupus érythémateux, l'existence de modifications immunologiques dans les familles de lupiques, les lésions thymiques des souris NZB, évoquent un dérèglement du système d'homéostasie immunologique.

Est-ce le phénomène qui se produit chez les sujets âgés chez qui on met en évidence la présence de facteur antinucléaire : la fréquence des sujets FAN positifs augmente avec l'âge chez les souris NZB, souche de souris présentant un trouble héréditaire de l'homéostasie immunologique.

Ces faits sont plus largement discutés dans le chapitre consacré à l'interprétation de ces auto anticorps en général.

4°) L'auto Immunité antigastrique chez les sujets âgés
et
Corrélations avec le facteur antithyroglobuline et
le facteur rhumatofde

L'autoimmunité antigastrique chez les sujets âgés et corrélations avec le facteur antithyroglobuline et le facteur rhumatoïde.

I- Les ANTICORPS ANTIMUQUEUX GASTRIQUES

Des travaux mirent en évidence la présence d'auto anticorps antifacteur intrinsèque chez les malades atteints de BIERMER dès 1958 (K. TAYLOR, N.S. SCHWARTZ). Cet inhibiteur du facteur intrinsèque est une globuline retrouvée dans 36 cas de BIERMER sur 91, absente chez le sujet normal. De nombreux travaux compléterent l'étude de ce facteur anti facteur intrinsèque (JEFFRIES, ABELS, ARDEMAN, IRVINE 1966).

D'autres travaux mirent en évidence l'existence d'auto-anticorps anticellules pariétales de la muqueuse gastrique (MARKSON et MOORE). 86 % des malades atteints d'anémie pernicieuse ont ces auto-anticorps, 44 % seulement les anticorps anti facteur intrinsèque (TAYLOR 1962).

Tous les travaux initiaux portèrent sur la maladie de BIERMER. Cette affection reste celle où se rencontrent le plus fréquemment les deux auto anticorps (anti-cellules pariétales, antifacteur intrinsèque) (IRVINE 1965).

L'étude ultérieure de ces autoanticorps a cependant permis d'élargir leur domaine :

1/ en pathologie leur présence a été signalée :

- dans les anémies hypochromes hyposidérémiques avec achlorhydrie gastrique (OA gg)

- les gastrites atrophiées (61 % des cas) COGHILL). leur absence est signalée dans les anémies nutritionnelles non biermeriennes.

2/ en expérimentation des auto anticorps peuvent être provoqués par des antigènes isolés par fractionnement de la muqueuse

(BAUR et ROITT, RAPP et GRABAR).

II- LES METHODES DE MISE EN EVIDENCE DE CES AUTO-
ANTICORPS ANTICELLULES PARIETALES DE LA MUQUEUSE
GASTRIQUES sont actuellement au nombre de deux :

a) Fixation du complément en présence d'extraits salins de la muqueuse gastrique (IRVINE (1965) (MARKSON et MOORE).

b) Immunofluorescence : (méthode indirecte) (IRVINE 1965, De BOER, FELTKAMP) cette méthode est plus sensible que la fixation du complément (TAYLOR). Ces anticorps sont différents des anticorps anti facteur intrinsèque (JEFFRIES). Leur titre est toujours identique chez le même malade. Ils sont actifs sur un antigène cytoplasmique des cellules pariétales.

Ils ne sont pas spécifiques d'espèce et ils peuvent réagir avec la muqueuse gastrique d'autres espèces (TAYLOR, De BOER).

c) L'étude des contrôles a permis de rencontrer quelques cas positifs chez des témoins.

Ces rares cas positifs l'ont toujours été chez des sujets âgés.

III- RESULTATS

La méthode utilisée est dérivée de celle de de BOER et NAIRN, utilisant des estomacs de rate. La technique de FELTKAMP a été utilisée, mais en plaçant plusieurs organes sur une même coupe selon le procédé de DONLACH et ROITT (Cf méthodes).

Les cas utilisés sont les sérums de 200 femmes âgées de plus de 60 ans, dont 100 avaient des auto anticorps antithyroglobulines

Les cas de maladie de BIERMER ont été éliminés de cette étude.

La positivité totale rencontrée à la dilution de 1/10 a été de 56 %, mais avec une répartition très inégale et significative.

La fréquence a été chez les sujets antithyroglobuline (+) de 11 %, alors qu'elle n'était que de 3 % dans les sérums antithyroglobuline négatifs (cf tableau n° 15). Il y a donc une corrélation entre la réponse à la thyroglobuline et à la muqueuse gastrique (cellules pariétales). (significative à 95 %).

Par contre il a été mis en évidence une absence de corrélation entre les anticorps antimuqueuse gastrique et le facteur rhumatoïde puisque les taux retrouvés dans les 2 séries Latex (+) et Latex (-) étaient respectivement de 5,8 et 6,2 %, c'est à dire semblables (tableau n° 16)

TABLEAU n° 15

relations
anticorps anti thyroglobulines
anticorps anti muqueuse gastrique

100 sérums anti thyroglobuline négatifs	: 3 %	antimuqueuse gastrique positifs
---	-------	---------------------------------

100 sérums antithyroglobulines positifs	: 11 %
---	--------

Fréquence rapportée au nombre total de sérum	: 5,6 %
--	---------

Il y a une nette élévation des anticorps antimuqueuse gastrique chez les sujets avec sérums antithyroglobulinique (significative à 95 %).

T A B L E A U n° 16

Relation facteur rhumatoïde anticorps
anti muqueuse gastrique

56 sujets âgés Latex Positifs : 3	(5,8 %) anti estomac (+)
129 sujets âgés Latex négatifs : 8	(6,2 %) antiestomac (+)

Il n'y a pas de relation entre facteur rhumatoïde et anticorps antimuqueuse gastrique

IV - COMPARAISON AVEC LES RESULTATS DE LA LITTÉRATURE

L'étude des anticorps antimuqueuses gastriques chez les sujets âgés a déjà été entreprises par ROITT et DONIACH, TAYLOR et MOORE, avec des résultats variables. (10 à 16 %) : cf tableau n° 17. Notre série donne un taux de positivité moindre, lié probablement à l'utilisation systématique de sérum dilué au 1/10 pour affirmer une positivité.

Si l'on compare les positivités à celles de la thyroglobuline, on constate l'analogie des taux obtenus pour ces 2 anticorps par différents auteurs (MOORE, ROITT) (cf tableau n° 18) chez des sujets âgés.

Cette positivité peut être comparée avec les résultats obtenus dans différentes affections gastriques et thyroïdiennes, quel que soit l'âge : DONIACH et WILSON trouvent que 18 % des thyroïdites lymphocytaires juvéniles ont des anticorps antigastriques (100 % ont des anticorps antithyroïde). Leurs mères ont pour 32 % d'entre elles des anticorps antigastriques (et 69 % des antithyroïde) ; 32 % des thyrotoxicoses ont également des anticorps anti muqueuse gastrique (ANDERSON); ce chiffre s'élève à 90,5 % chez ceux qui ont des anticorps antithyroïdiens, de même 32 % des maladies de HASHIMOTO et des

myxoedèmes (ROITT et DONIACH, SHAPLAND).

Cette corrélation est valable dans les deux sens puisque 55 % des maladies de Biermer ont des anticorps anti thyroïdiens (ROITT, DONIACH, SHAPLAND), et 52 % des gastrites atrophiques survenant chez la femme (pour 23 % des contrôles) (COGHILL).

Trois cas de maladies de Biermer ont été analysés parallèlement à cette série : un seul a des anticorps antithyroglobuline mais au titre de 1/25 000; deux ont des anticorps anti muqueuses gastriques (non recherchés chez le 3ème).

TABLEAU n° 17
Anticorps antimuqueuse gastrique
Résultats de la Littérature

Pourcentage de sérum (+)			
auteur	Population		Anti estomac
TAYLOR	Témoins	60 ans	5 %
	Sujets	60 ans	16 %
	Biermer		86 %
ROITT et DONIACH	Témoins jeunes		2 %
	contrôles agés		16 %
	Biermer		89 %
MOORE	N âgé		10 %
	N jeune		1,5 %
IVRY	F	60 ans	5,6 % (sérums dilués en 1/10

V- INTERPRETATION DES AUTO ANTICORPS ANTI MUQUEUSE GASTRIQUE

a) Chez les sujets porteurs d'une affection gastrique

Leur découverte dans la maladie de Biermer posait le problème de sa pathogénie immunologique éventuelle. Mais seuls les anticorps antifacteur intrinsèque peuvent jouer un rôle direct sur l'ab-

sorption de la vitamine B 12. La fréquence des anticorps antifacteur intrinsèque est cependant moindre dans cette affection que celle des anticorps anti cellules pariétales qui ne peuvent avoir de rôle direct.

auteur	anti facteur intrinsèque	anti muqueuse gastrique
TAYLOR	44 %	86 %
IRVINE	55 %	73 %

L'étude de biopsies de muqueuse gastrique de malades montre l'absence de fixation d'anticorps sur les cellules pariétales chez le vivant (JEFFRIES et SLEISENGER).

- Leur rôle n'est d'ailleurs pas spécifique puisque nous avons vu la présence d'auto anticorps anti muqueuse gastrique dans d'autres affections gastriques, en particulier dans toutes les gastrites avec atrophie muqueuse.

- Ces affections sont-elles auto immunes ? Il est difficile de ranger dans le même cadre gastrite atrophique simple, anémie hypochrome avec achlorhydrie et Biermer. Ceci sous le prétexte d'un anticorps commun qui entrainerait dans chaque cas des désordres si différents. Cependant le taux des anticorps anti cellules pariétales est proportionnel à l'intensité des lésions (WRIGHT).

- L'induction d'auto anticorps anti muqueuse gastrique chez l'animal n'entraîne pas de manifestation pathologique apparente (BAUR).

- Les témoins positifs chez les sujets âgés n'ont pas d'histoire clinique gastrique.

C) Rôle des lymphocytes

Il n'y a aucune preuve expérimentale d'une réaction auto-immunitaire d'hypersensibilité retardée dans la maladie de Biermer.

Cependant JEFFRIES et SLEISENGER ont pu mettre en évidence des cellules mononuclées infiltrant la lamina propria de la

muqueuse gastrique. Leur rôle exact n'est pas précisé ; ces cellules contenaient de l'IgG.

D) Les auto anticorps antimuqueuse gastrique sont-ils la conséquence de lésions gastriques ?

Si on ne peut affirmer que les lésions gastriques sont consécutives à une auto immunisation, il est difficile de prouver que les phénomènes auto immuns sont la conséquence des lésions gastriques, bien qu'il n'y ait pas d'anticorps anti muqueuse gastrique sans lésion gastrique (WRIGHT).

En effet il n'a pas été décrit encore - ni semble-t-il recherché - d'anticorps anti muqueuse gastrique après intervention sur l'estomac.

- il n'y a pas de contrôle anatomique de l'estomac des témoins positifs.

- un sujet peut avoir des lésions de gastrite atrophique sans avoir d'auto anticorps (WRIGHT).

Dans le cas des sujets âgés, on est tenté d'attribuer la fréquence élevée des auto anticorps à une relation qui reste à définir avec les lésions gastriques : une récente étude de Justin Besançon

Cormet et coll. ne montre-t-elle pas que 45 % des sujets âgés de plus de 65 ans ont des lésions de gastrite, 1/3 des lésions atrophiques très importantes, que la sécrétion gastrique est très modifiée dans la majorité des cas.

Si l'on accepte l'hypothèse de WRIGHT : pour développer des auto anticorps anti estomac un sujet doit avoir certaines lésions gastriques (atrophie muqueuse) et un terrain prédisposé à une réactivité auto immune ; on peut considérer que le sujet âgé répond à ces deux impératifs par la fréquence des lésions gastriques et la facilité des réponses auto immunitaires - tout au moins humorales.

E - Interprétation des interrelations entre immunité gastrique
et thyroïdienne

Plusieurs interprétations de l'étroite corrélation entre les positivités des anticorps antithyroïde et anti muqueuse gastrique seraient possibles :

- corrélations des lésions thyroïdiennes et gastriques
- antigénicité croisée
- analogie du mécanisme d'immunisation.

Les études de S. BAUR orientaient vers cette dernière explication : les anticorps sont bien spécifiques d'organes et il n'y a pas d'interactions ; la réactivité immunologique du sérum vis à vis de l'un des organes est conservée après absorption sur l'autre (TAYLOR)
Cependant les caractères biochimiques des deux antigènes sont voisins ils sont tous deux situés dans la fraction microsomale du cytoplasme des cellules épithéliales, la chaleur, l'alcool, les substances tensio-actives, les enzymes produisent les mêmes effets.

Il s'agirait donc d'une réponse analogue, survenant sur un terrain identique, vis à vis d'antigènes chimiquement proches, mais immunologiquement différents. Les sujets aptes à former des anticorps vis à vis de l'un des organes le sont à réagir vis à vis de l'autre.

5° Etudes des globulines sériques chez les sujets âgés

I- LES TAUX DE GAMMA GLOBULINES CHEZ LES SUJETS AGES

La survenue d'anticorps s'ils sont multiples peut s'accompagner d'une élévation des gamma globulines sériques. Ceci est bien établi pour les anticorps antibactériens et l'hypergamma globulinémie des syndromes infectieux est fréquente .

A l'inverse les animaux axéniques (1) ont des taux de gamma globulines extrêmement bas. L'existence de taux élevés de gamma-globulines a été décrite accompagnant l'apparition de certains auto-anticorps tels les antiglobulines.

L'augmentation du taux des gamma globulines avec l'âge paraîtrait pouvoir en être le corrolaire si la fréquence des auto-anticorps augmente avec les ans.

II- RESULTATS

1) Les gamma globulines ont été dosées par électrophorèse sur papier et lecture au photomètre. Ce travail a été fait au Laboratoire de la Pharmacie de l'Hopital d'IVRY (Mr HENRY).

290 sérums de femmes de plus de 60 ans ont été ainsi étudiés. 31,9 % de ces sérums avaient un taux de gamma globuline supérieur à la limite supérieure de la moyenne statistique de la méthode : 23,4 % avaient un taux supérieur à 14 %

2) Parmi ces électrophorèses il n'y eut aucun cas de " paraprotéinémie essentielle ". Les cas de Myélome et de Waldenström présents dans la population étudiée avaient été éliminés de ce travail limité aux sujets apparemment sains.

(1) " germ-free "

TABLEAU n° 19

Age et taux des gamma globulines

Etude de 290 sérums de femmes de plus de 65 ans

Gamma globulines normales (8 à 10, 9 %) = 160 sérums

Gamma globulines légèrement augmentées $11g \%$ (1) = 75 sérums 31, 9

dont gamma globulines augmentées $> 14g \%$ (1) = 55 sérums

III COMPARAISON AVEC LES RESULTATS DE LA
LITTERATURE

A) Différents travaux établissent également l'existence de taux de gamma globuline élevée chez le sujet âgé (MAZARE) Cette élévation porte moins sur le nombre de sérums ayant un taux anormalement élevé, que sur le niveau moyen de ces protéines. La différence est alors très marquée (LITWIN)

L'élévation porte en fait sur les immunoglobulines G et A, l'immunoglobuline M étant respectée (SCHWICK)

L'activité complémentaire évaluée par l'hémolyse C'H50 est au dessus de 60 ans, une fois et un tiers, celle de l'adulte jeune (J. HARTMANN).

Si le taux des gamma globulines croît progressivement avec l'âge à partir de 60 ans (LITWIN) celui du complément varie peu, après cet âge.

Les mêmes faits surviennent chez l'animal, par exemple chez le rat élevé de façon habituelle, sans stimulation antigénique particulière : il y a une élévation importante et progressive des gamma-globulines lors des électrophorèses faites successivement à 3, 11 et 22 mois (GOULLET)

(1) par rapport à la valeur moyenne de la méthode d'électrophorèse utilisée au Laboratoire de l'Hopital d'IVRY : 9 à 11 %

B) Globulines " Monoclonales "

Il a été décrit chez des sujets âgés de plus de 70 ans l'apparition de protéine anormale d'aspect monoclonal, de type M, non macromoléculaire (WALDENSTROM).

Si certains de ces cas évoluent vers l'apparition d'un Myélome ou d'un syndrome de Waldenstrom - ou traduisant un syndrome paranéoplasique ou inflammatoire, d'autres sont stables et conservent cette anomalie biologique inchangée au cours des ans, sans apparition d'aucune autre manifestation clinique ou biologique.

La fréquence de cette anomalie est de l'ordre de 1 % (HALLEN) (sur 294 sujets). DERYCKE et FINE obtiennent u taux comparable si on récuse les cas douteux ayant une plasmocytose médullaire légèrement élevée (sur 500 sujets de plus de 68 ans).

Nous n'avons pas retrouvé une telle anomalie sur les 290 sérums étudiés en électrophorèse. Ce phénomène de prolifération clonale non maligne est d'interprétation difficile. Il appuie cependant les hypothèses basées sur la modification ou la mutation des cellules immunologiquement compétentes chez les sujets âgés.

6°- Corrélations entre les divers auto-anticorps recherches chez
les sujets âgés

I- RAPPEL

Nous avons déjà étudié à propos du facteur antinucléaire et des anticorps antimuqueuse gastrique, les corrélations de ces deux facteurs avec l'antithyroglobuline et le facteur rhumatoïde.

Nous avons pu conclure, nous le rappelons à une corrélation entre la présence des anticorps antithyroglobuline et antimuqueuse gastrique; à l'absence de corrélation entre antithyroglobuline et facteur antinucléaire et entre facteur rhumatoïde et facteur antinucléaire et antimuqueuse gastrique.

Nous avons aussi comparé directement les anticorps anticytoplasme thyroïdien aux anticorps antithyroglobulines en raison des corrélations très étroites qui les unissent.

II. CORRELATIONS ENTRE ANTICORPS ANTITHYROGLOBULINE ET FACTEUR RHUMATOIDE

Dans la population étudiée , 19 % des sujets ont des anticorps antithyroglobuline hémagglutinants et 13,2 % des anticorps antiglobuliniques agglutinants les particules de latex-gamma globulines. Nous avons tenté d'établir s'il existait une corrélation entre les deux positivités. Les résultats - en fonction des taux respectifs de chacun des anticorps - en sont donnés par le tableau n° 20.

On peut constater que 27,7 % des sérums latex positifs et antithyroglobuline positifs au lieu de 18,2 % seulement des sérums latex négatifs. De même 19,4 % des sérums antithyroglobulines positifs sont latex positifs au lieu de 11,8 % seulement des sérums antithyroglobulines négatifs.

Il existe donc une corrélation , significative à 95 % entre la présence des anticorps antithyroglobuline et du facteur rhumatoïde dans les sérums de sujets âgés normaux.

25 cas de Polyarthrite rhumatoïde ont été étudiés au point de vue anticorps antithyroglobuline (et non dénombrés dans la population étudiée, car exclus en raison de leur affection). Parmi ces 25 cas, 6 (24,5) ont des anticorps antithyroglobuline.

T A B L E A U n° 20

Relation entre facteurs antiglobulinique
et antithyroglobuline - Etude de 625 sérums

ATG											
Latex	0	1 <u>5</u>	1 <u>25</u>	1 <u>250</u>	1 <u>2500</u>	1 <u>25000</u>	1 <u>250000</u>	1 <u>2 500000</u>	Total	Total (+)	% (+)
0	447	19	46	24	5	1	0	0	542	95	18,2%
1/20	13	1	2	1	0	0	0	0	17	4	
1/40	6	0	0	0	0	0	0	0	6	0	
1/80	9	1	1	1	2	0	1	0	15	6	
1/160	9	3	3	1	0	0	0	0	16	7	
1/320	23	0	2	1	2	0	0	1	29	6	
Total	507	24	54	28	9	1	1	1	625	118	19%
Total (+)	60	5	8	4	4	0	1	1	83	23	27,7%
% (+)	11,8 %								13,2 %		19,4%

En résumé : a) 19 % des sérums sont antithyroglobuline (+)

18,2 % des sérums latex (-) sont antithyroglobuline (+)

27,7 % des sérums latex (+) sont antithyroglobuline (+)

b) 13,2 % des sérums sont latex (+)

11,8 % des sérums antithyroglobuline (-) sont latex (+)

19,4 % des sérums antithyroglobuline (+) sont latex (+)

Ces résultats concordent avec ceux de KORNSTAD qui trouve 11,7 % de sérums hémagglutinants antithyroglobuline chez les femmes de plus de 50 ans. Ce taux s'élève à 20,6 % chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde (alors que les cas de spondylarthrite ankylosante, même féminine ne sont pas positifs).

Quelle est la nature de cette corrélation ?

S'agit-il d'une analogie de mécanisme, comme pour les anticorps antithyroglobuline et anti muqueuse gastrique ? Mais nous avons vu qu'il n'y avait pas de corrélation entre facteur rhumatoïde et anticorps antimuqueuse gastrique, ce qui devrait être le cas si une telle analogie existait.

S'agit-il d'une analogie de terrain ? Cette hypothèse ne peut être ni exclue ni démontrée faute d'éléments pour en juger.

S'agit-il d'une antigénicité croisée ? Celle-ci pourrait en effet avoir lieu entre les antigènes des gamma globulines et les antigènes du support globulinique des hormones thyroïdiennes, constituant de la thyroglobuline.

III- CORRELATIONS ENTRE ANTICORPS ANTITHYROGLOBULINE ET TAUX DES GAMMA GLOBULINES (par électrophorèse)

Le taux des gamma globulines a été comparé chez les sujets anti thyroglobulines (+) avec la moyenne des sujets âgés. Les pourcentages des taux supérieurs aux chiffres moyens ont été respectivement de 32, 5 % et 34 % , donc identiques.

De même 16, 7 % des sujets ayant des gamma globulines élevées ont des anticorps antithyroglobulines pour 18, 55 % pour l'ensemble des 221 sujets étudiés à ce double point de vue.

Il n'y a donc aucune relation entre la présence d'anticorps antithyroglobuline et le taux des gamma globulines sériques (tableau n° 21)

Sérums antithyroglobuliniques et taux des gamma globulines sanguines (par électrophorèse sur papier).

T A B L E A U n° 21
Etude de 221 sérums

ATG											
Gamma	0	<u>1</u> 5	<u>1</u> 25	<u>1</u> 250	<u>1</u> 2500	<u>1</u> 25000	<u>1</u> 250000	<u>1</u> 2 500000	Total	Total (+)	% (+)
Normale	119	12	5	6	3	1	0	0	146	27	18,5%
Diminuées	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Augmentées	61	2	8	3	0	0	0	1	75	14	18,7%
(dont fran- chement aug- mentées (+)	(44)	(2)	(6)	(2)	(0)	(0)	(0)	(1)	(55)	(11)	20 %
TOTAL	180	14	13	9	3	1	0	1	221	41	18,55%
									34%	32,5%	

IV- CORRELATIONS ENTRE LE FACTEUR RHUMATOIDE ET LE TAUX DES GAMMA GLOBULINES SERIQUES

235 sujets ont été étudiés à ce double point de vue avec une fréquence pour les Latex positifs de 11,9 % et pour les élévations des gammaglobulines (par rapport à la moyenne de la méthode) de 31,9 %. Les résultats sont détaillés sur le tableau n° 22

Chez les sujets ayant une élévation des gamma globulines 17,3 % sont latex positifs. Si on ne conserve que les sujets ayant une élévation nette des gamma globulines par rapport aux normes , l'incidence des latex positifs s'élève à 25,5 %.

De même 45 % des sujets latex positifs ont des taux de gammaglobulines élevés. Cette incidence s'élève à 69 % pour les sujets ayant un titre de facteur rhumatoïde égal ou supérieur à 1/320.

Il semble donc exister une faible corrélation entre positivité au latex gammaglobuline et élévation du taux des gammaglobulines. Cette corrélation est en fait non statistiquement significative à 95%. Ceci correspond aux observations de LITWIN et SINGER.

La corrélation semble moins imprécise pour les taux élevés de gamma globulines et les titres élevés de facteur rhumatoïde.

T A B L E A U n° 22

Test au latex et taux des gammaglobulines
(en électrophorèse)

Latex EPh	0	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	Total	Pourcenta- ge latex(+)
gamma normales	144	4	0	4	4	4	160	10 %
gamma di- minuées	0	0	0	0	0	0	0	-
gamma augmentées	62	1	0	2	1	9	75	17,3% (2)
Bloc Beta gamma	0	0	0	0	0	0	0	-
Total	206	5	0	6	5	13	235	11,9 %
Pourcentage gamma aug- mentées chez latex (+)	31,9%	1/5 20%	-	2/6	1/5	9/13 (69%)	13/29 (45%)	31,9 % (45%)

(1) supérieure à 11 gr % ou à 15 %

(2) Dans les cas où les gamma globulines sont supérieures à 14 gr %, le taux de latex (+) passe à 25,5 %.

Tableau 22 - Total a) 11,9 % des sujets âgés de cette série ont des latex (+). Cette proportion s'abaisse à 10 % si les globulines sont normales et s'élève à 17,3 % si les globulines sont augmentées (25,5 % si elles sont très augmentées).

b) 45 % des sujets latex (+) ont des globulines élevées ; surtout si le titre de latex est élevé.

V- SERUMS A POSITIVITE AUTO ANTICORPS MULTIPLES

Nous avons pu constater que : (cf tableau n° 23) :

- 25 % des sujets thyroglobulines positifs possèdent au moins un des autres autoanticorps recherchés (17 % latex exclu).

- 8 % possèdent au moins deux des autres auto anticorps recherchés (3 % latex exclu).

- 1% possède les 3 autres auto anticorps recherchés

- 11 % des sujets thyroglobuline négatifs possède cependant deux auto anticorps (latex exclu). (5 % latex inclu).

La fréquence plus élevée des positivités vis à vis des autres auto anticorps chez les sujets ayant des anticorps antithyroglobuline paraît due aux corrélations antithyroglobuline - facteur rhumatoïde, et antithyroglobuline - anti muqueuse gastrique.

Il n'y a par contre pas de corrélation entre le facteur rhumatoïde et les autres auto anticorps : (thyroglobuline exclue).

- 8,7 % des sérums latex positifs réagissent avec un autre auto antigène.

- 11 % des sérums latex négatifs réagissent avec un autre auto antigène.

Cette absence de corrélation est également signalée par LITWIN et SINGER.

T A B L E A U n° 23

Antithyroglobuline et auto anticorps multiples

Taux en antithyroglobuline	Latex	FAN	F	Nombre de sérums positifs multiples	Sérums positifs à 3 auto- anticorps
0	54 L	5/54	1/54	0/54	1/54
	46 L +	3/46	2/46	1/46	4/46
1/5	0/8	0/9	1/9	0/9	1/9
1/25	5/36	4/39	2/39	3/36	8/36
1/250	3/35	6/40	7/40	3/35	13/35
1/2500	1/3	2/6	1/6	2/6	2/6
1/25 000	0/1	0/5	0/5	0/5	0/5
1/2 500 000	1/1	1/1	1/1	1/1	1/5
T	cf Latex 12 %	6 % T (-) T (+) 13 %	3 % 11 %	1 % 8 %	5 % 25 %
%					

7° Résultats

1) Chez les diabétiques.

2) Dans les maladies de Paget osseuses

RESULTATS CHEZ LES DIABETIQUES AGES

Les conditions particulières de notre recrutement : pensionnaires de l'Hospice d'IVRY, nous ont assuré une proportion de diabétiques relativement élevée (76 sur 653 = 11,6 % ou 93 sur 653 = 14,2 % avec les états para-diabétiques).

Nous avons tenté de mettre en évidence une réactivité auto-immune accrue chez ces diabétiques : deux systèmes ont été testés :

- les anticorps antithyroglobulines (Hémagglutination passive)
- les anticorps anti-globuline (agglutination du latex -globulines)

Les résultats de ces tests sont donnés par les deux tableaux suivants.

T A B L E A U n° 24
anticorps antithyroglobuline et diabete

	0 ATg	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{250}$	$\frac{1}{2500}$	$\frac{1}{25000}$	$\frac{1}{250000}$	$\frac{1}{2500000}$	Nombre des sérum	Nombre des sé- rums po- sitifs	% +
Diabète											
Absent	456	22	38	24	7	1	1	1	550	94	17,1%
Diabète Insulino- thérapie	16	2	4	0	0	2	0	0	24	8	33,3%
Diabète sans in- sulino thérapie	36	2	9	2	3	0	0	0	54	16	30,8%
Et at dit paradia- bétique	21	1	3	2	0	0	0	0	27	6	22,2%
TOTAL	529	27	54	28	10	3	1	1	655	124	19%

Conclusion : le pourcentage des sérums antithyroglobulines dans une population de plus de 60 ans étant de 19 %
chez les sujets non diabétiques il y a 17,1 % de sérums antithyroïde
chez les diabétiques avec insuline, il y a 33,3 % de sérums antithyroïde
chez les diabétiques sans insuline, il y a 30,8 % de sérums antithyroïde
dans les états paradiabétiques, il y a 22,2 % de sérums antithyroïde

T A B L E A U n° 26
Diabète et test au latex
635 sérums de femmes de 60 à plus de 95 ans
(diabétiques et non diabétiques)

	Latex 0	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	Total	Total positifs	%
Non diabétique	464	16	5	11	16	25	537	73	14
Diabète avec insulinothérapie	18	0	1	2	0	0	21	3	14
Diabète sans insulinothérapie	45	1	0	2	1	2	51	6	11,7
H G provoquée paradiabétique	24	0	0	0	0	2	26	2	7,6
TOTAL	551	17	6	15	17	29	635	84	13,3

Total : 13,3 % de sérum latex +
86,7 % de sérums latex -
chez les non-diabétiques 14 % de latex +
chez les diabétiques sans insuline les pourcentages sont légèrement inférieurs.

Nous pouvons ainsi constater :

A) le pourcentage des sérums antiglobuliniques (latex -gamma-globuline + dans une population féminine de plus de 60 ans étant de 13,3%.

- Le pourcentage des sérums latex + chez les sujets non diabétiques âgés est de 14 %

- Chez les diabétiques traités par l'insuline : il est aussi de 14 %

- chez les diabétiques traités sans insulinothérapie il est de 11,7 %

- dans les états paradiabétiques il y a 7,6 % de sérums latex +

Il n'y a donc pas de relation entre l'existence d'un diabète et celle d'anticorps antiglobuliniques. Leur taux et leur fréquence sont identiques à ceux trouvés chez leurs contemporains.

TABLEAU N° 1
Evolution des effectifs de la population de la région de la Vallée de la Loire (1960-1975)

Année	Population totale	Population masculine	Population féminine	Population totale	Population masculine	Population féminine
1960	125.000	62.500	62.500	125.000	62.500	62.500
1965	128.000	64.000	64.000	128.000	64.000	64.000
1970	132.000	66.000	66.000	132.000	66.000	66.000
1975	135.000	67.500	67.500	135.000	67.500	67.500

Le tableau ci-dessus indique l'évolution de la population de la région de la Vallée de la Loire de 1960 à 1975. On constate que la population a augmenté de 30.000 personnes, soit 24 %.

Les données sont les suivantes :

- Population totale : 125.000 en 1960, 135.000 en 1975.
- Population masculine : 62.500 en 1960, 67.500 en 1975.
- Population féminine : 62.500 en 1960, 67.500 en 1975.

On constate que la population masculine a augmenté de 5.000 personnes, soit 8 %, et la population féminine de 5.000 personnes, soit 8 %.

Il y a donc une augmentation de la population masculine et féminine de la région de la Vallée de la Loire de 1960 à 1975.

B) Le pourcentage des sérums antithyroglobuline dans une population féminine de plus de 60 ans étant de 19 %.

- chez les sujets non diabétiques il y a 17,1 % de sérums antithyroglobuliniques positifs
- chez les diabétiques traités par l'insuline, le pourcentage s'élève à 33,3 %
- chez les diabétiques traités sans insuline, ce pourcentage est aussi de 30,8 %
- dans les états dits " paradiabétiques " (sujets normo glycémique ayant une courbe de hyperglycémie s'élevant au dessus de 1,78 g et restent au dessus de 1,25 g deux heures après la charge en glucose) le taux est de 22,2 %.
- il y a donc une relation entre le diabète vrai et la fréquence d'anticorps anti thyroglobuline, quelle que soit la thérapeutique du diabète.
- il n'y a pas de relation entre les états paradiabétiques et la fréquence des anticorps anti thyroglobulines

C) Il n'est pas possible de définir si cette augmentation nette de la fréquence des sérums antithyroglobuliniques est due à une réactivité auto-immune particulièrement élevée chez les sujets diabétiques âgés, ou s'il s'agit d'une communauté antigénique entre la thyroglobuline et le tissu pancréatique, ou entre la thyroglobuline et l'insuline.

Il a été en effet démontré que la fréquence des anticorps anti-insuline était augmentée chez les diabétiques.

CHETTY trouve une fixation du complément en présence d'insuline chez 58 % des diabétiques sans insuline au lieu de 26 % chez les témoins.

PAV trouve une fixation du complément en présence d'insuline chez 34 % des diabétiques sans insuline, 33 % des diabétiques ayant 10 à 60 U. d'insuline, 42 % chez les diabétiques ayant plus de 100 U. d'insuline, au lieu de 4 % chez les témoins normaux.

Ces faits établissent plus l'existence d'un support protéique à l'insuline, que celle d'anticorps toxiques empêchent son action (CHETTY) sauf peut-être chez les sujets nécessitant de très fortes doses d'insuline (YALOW). Il a cependant pu être provoqué des diabètes expérimentaux par injection d'anticorps anti-insuline (MOCONEY, ARMIN, YALOW).

Il n'a pas été fait de relation entre ce taux d'anticorps insuline et celui des antithyroïdes. MOORE a cependant démontré l'existence d'anticorps anti thyroglobuline et anti muqueuse gastrique chez les diabétiques en proportion plus élevée que chez ces témoins, mais ceci est surtout le fait des diabétiques jeunes :

Tableau des
Résultats de MOORE

	Thyroglobuline		Estomac
	Hémagglutination	Fix C'	Fix '
Diabétiques avant 40 ans	12 %	18 %	24 %
Témoins	4 %	3 %	1,5 %
Diabétiques après 40 ans	7,5 %	16 %	20 %
Témoins	10 %	5 %	10 %

Ces résultats pourraient aussi traduire une analogie dans le mécanisme physio-pathologique à l'origine de ces phénomènes auto-immuns. Il ne paraît pas s'agir d'un phénomène d'hyperréactivité auto-immune globale, puisque dans notre série, il n'y avait pas de modification de la réponse au test au latex.

L'origine de ces phénomènes pourrait donc permettre trois interprétations :

a) Présence dans l'insuline de sites antigéniques communs avec la thyroglobuline

b) Présence dans le pancréas d'antigènes d'organe communs avec ceux de la thyroïde

c) Des mécanismes identiques provoqueraient les lésions pancréatiques et thyroïdiennes. les lésions pancréatiques sont d'ailleurs banales chez le sujet âgé, qu'il soit ou non diabétique. Parmi les lésions mises en évidence, la plus fréquente et la plus caractéristique est la hyalinisation progressive des parois artériolaires et des ilots de Langerhans (BARBARA, MOUCKE). Ces lésions fixent le complément, l'insuline et contiennent de la substance amyloïde, donc de l'IgG (BLUMENTHAL).

On ne peut cependant provoquer expérimentalement ni lésion histologique, ni trouble fonctionnel pancréatique par l'immunisation active, passive ou adoptive de l'animal par des homogénéisats de pancréas et d'adjuvants (METZGER).

2) RESULTATS EN CAS DE MALADIE DE PAGET OSSEUSE

Notre série comprenant 14 cas de maladie de Paget osseuse, nous les avons colligés afin de juger d'une modification de la réactivité par rapport aux autres sujets âgés. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de modification significative.

T A B L E A U n° 27

I- Latex

14 cas de Paget : 0 latex +	= 0 %
621 cas sans Paget : 84 latex +	= 13,5 % +
635 cas au total : 84 latex +	= 13,3 % +

II- Antithyroglobuline

Paget 14 cas = 2 positifs (1/5 et 1/25)	:	13,33 %
Paget absent 639 cas = 122 positifs	:	19,1 %
Total 653 cas : 124 positifs		

Conclusion Il n'y a pas de relation entre test au latex et test antithyroglobuline et Maladie de Paget.

8° - Récapitulation des résultats

I- RECAPITULATION DES RESULTATS POSITIFS

Dans notre série de sujets âgés de plus de 60 ans, de sexe féminin, nous avons obtenu les résultats suivants :

- antithyroglobuline positifs : 19 % sur 653 sérums

- anticytoplasme thyroïdien sur 200 sérums

 - 42 % chez les sujets antithyroglobuline positifs

 - 6 % chez les sujets antithyroglobuline négatifs

- facteur rhumatoïde : 13,3 % (sur 635 sérums)

- facteur antinucléaire (sur 200 sérums)

 - 13 % chez les sujets antithyroglobuline positifs

 - 8 % chez les sujets antithyroglobulines négatifs

 - 10,1 % rapporté au total

- anticorps antinuqueux gastrique (sur 200 sérums)

 - 11 % chez les sujets antithyroglobulines positifs

 - 3 % chez les sujets antithyroglobulines négatifs

 - 5,6 % rapporté au total

Les résultats sont comparés dans le tableau n° 24 aux autres résultats déjà décrits dans la littérature

T A B L E A U R E C A P I T U L A T I F

n ° 2 4

	antiglobuline	antithyroïde	FAN	gamma globulines	Anti Estomac
KORNSTAD		11,7 % (3,7 %)			
LITWIN	32 % (T = 3,3 %)	19 % (T = 6 %)	7 % (T = 0 %)	élevés	
MOORE		5 % (T 3 %)			10 % (T 1,5 %)
ROITT		15 % (TC %)	19 % 0 %		16 % 2 %
GOUDIE		16 % (T 3 %)			
KISSICK	4,22 % (T : 0,47 %)				
HEINER	46 % (T : 4 %)				
ARON	17,6 %				
BALL	14,7 % H 9,4 % F				
DAGG					6 %
TAYLOR					16 % (T : 5 %)
SELIGMANN			19 % (T : 5 %)		
IVRY	13,3 %	19 %	10,1 %	aug. avec âge 31,9 %	5,6 %

2) Recapitulation des corrélations

Nous avons donc pu mettre en évidence chez des sujets âgés apparemment normaux, une corrélation entre la présence d'auto anticorps antithyroglobuline et anticytoplasme thyroïdien.

Pour les autres systèmes étudiés, il n'y a pas de corrélation apparente en particulier entre :

- antithyroglobuline et facteur antinucléaire
- facteur rhumatoïde et facteur antinucléaire
- facteur rhumatoïde et anticorps antimuqueuse gastrique

La corrélation faible relevée entre facteur rhumatoïde et taux des gamma globulines ne s'est pas montrée statistiquement significative. Il a été relevé au total un pourcentage de positivités multiples non négligeable chez les sujets antithyroglobuline positifs.

Enfin il existe une corrélation entre diabète et anticorps antithyroglobuline.

C H A P I T R E I I I

LE STATUT IMMUNOLOGIQUE DU SUJET AGE

III - LE STATUT IMMUNOLOGIQUE DU SUJET AGE

Notre travail sur les pensionnaires de l'hospice d'IVRY, ne fait que s'ajouter aux nombreuses études qui ont été faites ces dernières années sur les phénomènes auto immuns des sujets âgés. Nous allons analyser et comparer quelques uns de ces différents travaux, puis nous chercherons à en interpréter les données d'après les connaissances immunologiques actuelles.

(1) Les réponses du sujet âgé aux antigènes extérieurs à l'organisme

a) Le jeune enfant a une réponse immunologique faible, mais présente, essentiellement à type de 19S (IgM). Il est capable de développer une immunité humorale (vaccination diphtérique, tétanique, typhoïdique, polyomyélitique) ou cellulaire (vaccination antivariolique BCG).

La réponse immunitaire va croître avec l'âge et impliquer aussi la réponse 7S (IgG). L'âge de la maturité immunologique est difficile à déterminer : l'apparition de 7S (IgG) est assez précoce et un enfant de quelques mois a déjà des réponses apparemment "normales".

Mais l'enfant reste particulièrement sujet aux "affections saisonnières" qui correspondent à des contacts immunisants avec de nouveaux antigènes viraux ou bactériens.

b) L'âge adulte est celui de la stabilité. L'individu est protégé contre la plupart des germes ambiants, mais est capable de répondre immunologiquement à un premier contact avec un nouvel antigène. Les contacts avec un antigène déjà connu entraînent une forte réponse du type secondaire (anamnestique). Le taux des immunoglobulines est plus élevé à l'âge adulte que chez l'enfant. Celui des lymphocytes circulants plus bas (disparition de la formule dite inversée de l'enfance). Le thymus est atrophique ou en voie d'atrophie.

c) Chez le sujet âgé, le taux des immuno-globulines continue à s'élever, l'atrophie thymique est quasi complète et les restes thymiques ne peuvent être retrouvés à la nécropsie.

Le sensibilité aux affections saisonnières réapparaît. Celles-ci peuvent avoir un retentissement grave.

Les taux d'anticorps circulants antibactériens sont normaux (DRY) ou bas chez le sujet âgé (SCHWICK). Les vaccinations n'entraînent qu'une réponse immunitaire faible (SLUTZKER).

Expérimentalement la même succession est démontrable :

- soit in vitro : la culture de lymphocytes spléniques de souris a été étudiée par MAKINODAN à partir d'animaux âgés de 1 à 126 semaines et testés avec des antigènes identiques.

Le taux de multiplication maximum des cellules immunologiques est à 4-5 semaines, la formation maximum d'anticorps à 40 semaines (le taux d'anticorps augmente de 1 à 600 alors que le poids du corps passe de 1 à 8 et celui de la rate de 1 à 4).

Après 40 semaines la formation d'anticorps décroît progressivement: les vieilles souris de 120 semaines et plus ne forment que le quart des anticorps de leurs jeunes congénères adultes de 40 semaines. La formation d'anticorps par chaque cellule est normale, C'est le nombre de cellules productrices qui est diminué (STJERNSWARD)

- soit in vivo : des études analogues chez le rat (GOULLET) démontrent que le taux d'anticorps est toujours plus faible chez le sujet âgé que chez le jeune animal, même si on prolonge l'immunisation. Il est beaucoup plus difficile d'obtenir un choc anaphylactique chez le rat ou le lapin âgé, que chez le jeune ou l'adulte. Chez le cobaye de même les animaux de 2 mois ont une réponse anticorps supérieure à celle des animaux ayant atteint 2 ou 3 ans. Les animaux de 6 mois ont des réponses intermédiaires .

Les mêmes différences avec l'âge sont obtenues dans les réponses à type d'hypersensibilité retardée provoquée par immunisation

cutanée par la pentadecylcatéchol (BAER et BOWSER) ou le dinitrochlorbenzène est diminuée (GROSS).

d) La tolérance immunologique a été d'abord obtenue uniquement chez l'animal immature et considérée comme liée à cette immaturité. Mais des phénomènes analogues ont été décrits sous le nom de paralysie immunologique chez l'adulte. Les deux phénomènes apparaissent à l'heure actuelle tout à fait identique (cf paragraphe I. chap. IV) : ce troisième mode de réaction immunologique peut être aussi diminué par l'âge (BROOKE) mais ce fait n'est pas admis par tous les auteurs (HASEK)

e) Les trois modes de réactivité immunologique à l'égard des antigènes extérieurs sont diminués par l'âge. La nature de cette réduction de la réponse immune est moins précisée. Pour BAER et BOWSER l'injection d'antigène et d'adjuvant provoque une moindre prolifération lymphatique chez l'animal âgé que jeune. Mais l'attribution de ces phénomènes au " vieillissement cellulaire " lymphocytaire ~~diminue~~ leur multiplication n'explique en rien le mécanisme de ce vieillissement (cf chap. IV)

(2) Les réponses du sujet âgé aux antigènes de l'organisme
(auto antigènes)

Les réponses du sujet âgé aux auto antigènes

La diminution des réponses aux antigènes extérieurs contraste avec l'augmentation des réponses aux auto antigènes rencontrée chez le sujet âgé.

Cette fréquence de la présence des auto anticorps chez les sujets âgés a déjà été signalée par de nombreux auteurs pour différents antigènes d'organes/

1) Nous avons vu et comparé avec les données de la littérature, les résultats obtenus chez les femmes de plus de 60 ans pensionnaires de l'Hospice d'IVRY, avec les auto anticorps circulants :
(Chap. II).

- antithyroglobuline
- anticytoplasme thyroïdien
- antimuqueuse gastrique
- facteur rhumatoïde
- facteur antinucléaire

Nous allons examiner brièvement :

1°/ Si ces résultats ne concernent que ces systèmes auto immunitaires, ou s'il s'agit d'un phénomène général.

2°) S'il est des affections d'apparence auto immunes propres au sujet âgé, ou plus fréquentes sur ce terrain.

Pour cela nous évoquerons les réactions auto immunitaires possibles avec différents organes que ces réactions soient pathogènes ou non.

Nous ne prétendons pas faire là le tour des affections avec phénomènes auto immuns, mais citer quelques exemples à pro-

pos du sujet âgé. Beaucoup plus rares paraissent les maladies de mécanisme entièrement auto immun.

Voici quelques exemples :

A)- l'AMYLOSE

La nature immunologique du dépôt amyloïde semble aujourd'hui démontrée : l'amylose (clinique ou expérimentale) serait due à un dépôt intratissulaire d'immunoglobulines qui s'aggrégeraient par polymérisation (OSSERMAN).

La nature de l'antigène est plus discutée : s'agit-il d'un antigène extérieur puisque la fréquence de l'amylose est accrue par une stimulation antigénique prolongée (DOERKEN) ou plutôt autologue. le rôle des mucopolysaccharides semble important. Le dépôt paraît dû à la formation du complexe antigène-anticorps, sur le lieu de formation des anticorps (LETTERER, VASQUEZ).

La fréquence maximum de l'amylose primitive familiale s'établit vers 50-60 ans (RUKANIVA, MERIEL, RICHET). Celle de l'amylose secondaire à une affection chronique est diversement appréciée mais généralement tardive : (De JAGER).

Le vieillissement paraît à lui seul capable de provoquer certaines lésions amyloïdes :

expérimentalement chez la souris, les dépôts amyloïdes apparaissent avec l'âge (DUNN). Il en est de même chez l'homme (LETTERER). Certaines localisations sont particulières à l'amylose du vieillard (GOFSTEIN, OLMER, De JAGER).

Le cœur

Les vésicules séminales (De JAGER, GODMAN)

Le pancréas (SCHWARTZ Ph.)

et les vaisseaux encéphaliques (SCHWARTZ Ph.)

En effet les sujets âgés qui ont une détérioration mentale, ont sur les parois vasculaires des plaques dites séniles. Ces plaques ont la même réaction histochimique que la substance amyloïde des autres parenchymes. De même les cellules atteintes de dégénérescence fibrillaire d'Alzheimer (DIORY, SCHWARTZ Ph.).

Cette amylose particulière peut se retrouver dans l'encéphale de 82,9 % des sujets décédés entre 50 et 91 ans. Les lésions sont plus importantes chez les sujets ayant une détérioration mentale.

On ne peut en déduire que la démence sénile et l'état pseudo-bulbaire sont des phénomènes immunitaires et non vasculaires, mais une participation n'est pas impossible et pourrait jouer un rôle aggravant en ajoutant de nouvelles lésions aux troubles circulatoires.

B) - LE COEUR

De nombreux travaux de l'école de M. KAPLAN ont été récemment consacrés à l'immuno pathologie cardiaque.

Les faits les plus marquants qui en résultent sont :

- la possibilité de provoquer chez l'animal des anticorps antimyocardiques (KAPLAN 1958).

- L'apparition chez l'homme d'anticorps circulants antimyocardiques après infarctus du myocarde ou commissurotomie (KAPLAN 1960) réalisant un phénomène auto immun quasi expérimental, avec parfois " maladie " auto immune (Syndrome de DRESSLER)(syndrome post-cardiotomie).

- La possibilité de provoquer des lésions myocardiques à type de nécrose ou de dégénérescence avec infiltration lymphocytaire chez l'animal par immunisation avec un tissu cardiaque hétérologue et de l'adjuvant de FREUND (KAPLAN,et CRAIG).

- Des lésions analogues : nécrose fibrinoïde et infiltration spécifique, précédées de signes électriques de nécrose et d'ischémie, et aboutissant à la mort par arrêt de l'activité électrique, surviennent

dans les homogreffes de coeur (ABBOTT).

- L'existence d'une antigénicité croisée de certains antigènes streptococciques du groupe A (Souches A5 et A19), avec le tissu cardiaque (KAPLAN et SUCKY).

Cependant des réserves sont à faire sur ces phénomènes :

- Ces anticorps manquent de spécificité d'organes et peuvent réagir avec le tissu sous cutané, synovial.

Ils peuvent survenir dans de nombreuses affections extracardiaques (KAPLAN 1961) Polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux, affections hépatiques, glomérulo-néphrites aiguës et chez 3 % des sujets normaux (HESS).

- Il n'y a pas de relation entre le taux des anticorps et l'intensité de la maladie (KAPLAN et CRAIG). Bien au contraire les anticorps circulants semblent protéger l'animal contre les lésions cardiaques de l'immunisation (cf. Chap. IV, paragraphe facilitation immunologique) (DAVIES ET LAUTTER)

- Quelles conclusions pouvons nous tirer de ces faits ?

- Les lésions myocardiques immunes expérimentales semblent indépendantes des anticorps et liées à une hypersensibilité cellulaire. Les anticorps ne seraient que des témoins du phénomène auto immun.

- Les lésions myocardiques étant plus fréquentes chez le vieillard, il y aurait lieu de supposer qu'il y ait une élévation des anticorps antimyocardiques chez celui-ci. A notre connaissance une telle étude n'a pas encore été publiée.

- Une auto immunisation joue-t-elle un rôle dans certaines affections cardiaques du vieillard ? Ceci n'a encore été ni confirmé ni infirmé. Une affection sénile cardiaque semble devoir se ranger dans cette catégorie : l'amylose cardiaque primitive (cf Amylose).

C) LE FOIE

- Peu d'affections auto immunes expérimentales démonstratives ont été réalisées sur le foie, telle une hépatite nécrotique (GAVRILA). Les anticorps anti foie résultant de lésions hépatiques toxiques telles le Cl 4 C (WEIR) paraissent une conséquence de la destruction hépatique. D'ailleurs les anticorps anti lysosome hépatique n'ont aucune activité cytotoxique, et même ont un effet protecteur contre la libération d'enzymes et protègent aussi les cellules de la phagocytose (MIESCHER).

- Deux affections hépatiques se rencontrent avec une fréquence particulière chez la femme ménopausée :

a) La cirrhose biliaire primitive de Hanot est la seule affection hépatique humaine dans laquelle des anticorps antiorgane aient été mis en évidence de façon reproductible (Mc KAY, ASHERSON). Ces anticorps sont des anticorps antimitochondries qui réagissent avec tous les organes riches en mitochondries (notamment le tubule rénal) (WALKER et DONLACH). Leur fréquence n'a pas été étudiée chez la femme agée.

b) La cirrhose cryptogénétique avec hyperprotidémie est surtout l'apanage de la femme ménopausée. Cette cirrhose hypertrophique, peu évolutive, est marquée par une très forte élévation des gamma globulines (ou un bloc bêta gamma). WALDENSTROM a mis en évidence dans ces affections l'élévation nette de différents anticorps soit allo-anticorps : antistreptolysine, antistaphylolysines, soit auto anticorps : facteur rhumatismal, anti complément.

c) Les conceptions relatives à une origine auto immune des hépatites chroniques et des cirrhoses sont à l'heure actuelle rejetées

(POPPER et PARONETTO). Seuls dans leur évolutivité pourraient jouer des mécanismes auto entretenus : anticorps envers les néostructures pathologiques ou effet cytotoxique non spécifique de complexes antigènes-anticorps . Les divers anticorps étant toujours produits en excès chez les cirrhotiques.

D) LES GONADES

Une abondante et récente littérature décrit les manifestations immunologiques " anti " gonadiques.

a) Le cas de l'homme a été le plus étudié. Les spermatozoïdes donnent en effet, à la fois un antigène exclu de la circulation et absent à la naissance (cf chap. IV). Tout contact du sperme avec l'organisme qui est à son origine immunisera ce dernier.

Ces phénomènes ont été démontrés expérimentalement (BAUM) et retrouvés chez l'homme (WILSON). Leur rôle dans certains cas de stérilité masculine est intéressant (RUNKET HELLINGA). Ne peuvent-ils concerner certaines azoospermies du sujet âgé?

La fréquence des anticorps anti prostate a également été mise en évidence plus récemment (GRIMBLE) surtout chez le sujet âgé.

b) Les réactions immunologiques vis à vis des organes génitaux féminins ont été moins étudiées. Encore BURCH et ROWELL ont-ils pu discuter un mécanisme immunologique à l'origine de la ménopause, la distribution statistique réelle de celle-ci différent de la distribution théorique .

c) La possibilité d'immunisation vis à vis des gonadotrophines (WILDE) expliquera peut-être la diminution progressive des troubles fonctionnels de la ménopause avec l'âge.

E) L'INTESTIN GRELE ET LE COLON

La production d'auto anticorps anti muqueuse intestinale ou colique a été provoquée expérimentalement par ASHERSON chez le lapin. L'existence de tels anticorps avait été démontrée en pathologie dans la recto colite (BROBERGER), la maladie caeliaque de l'enfant ou de l'adulte (BERGER). Cependant le rôle cytotoxique de tels anticorps n'a pas été démontré (BROBERGER). On peut même discuter la spécificité de ces anticorps dans la caeliacie (RUBIN). Le rôle toxique semble joué par les lymphocytes (PERLAM).

Aucun de ces travaux ne fait état d'une fréquence de tels anticorps accrue chez le sujet âgé. Ces affections sont d'ailleurs rares chez le vieillard.

F) LES MUSCLES

L'existence d'anticorps anti muscle strié n'a été démontrée que dans la myasthénie (STRAUSS, FELTKAMP) et la polymyosite (CASPARY).

La réactivité croisée avec le thymus (Van der GELD et FELTKAMP) apportera sans doute d'intéressantes conséquences physiopathologiques.

De même la possibilité de réactions auto immunes associées musculaires et thyroïdiennes interfère peut-être avec les phénomènes musculaires des affections thyroïdiennes.

Mais aucun de ces facteurs ne semble avoir été étudié de façon systématique chez les sujets âgés, malgré les conséquences musculaires du vieillissement.

G) LE REIN

est un des organes dont les altérations immunes ont été le plus invoquées et recherchées. D'une abondante littérature restent cependant quelques résultats concrets.

Mais ces résultats expérimentaux ne sont pas applicables tels quels à l'homme. Nous n'avons pas l'intention d'en faire le tour, mais de considérer brièvement quels mécanismes auto immuns pourraient causer des lésions rénales chez le sujet âgé - ou résulter de ces lésions.

Or les lésions rénales du sujet âgé sont complexes : lésions vasculaires de vasculite ou d'athérome : lésions glomérulaires de sclérose et de hyalinisation, lésions interstitielles d'infiltration lymphocytaire, s'associant plus ou moins, avec prédominance de l'une ou l'autre de ces types de lésions et parfois apparition de lésions moins banales : amylose, nécrose papillaire ou corticale.

Les syndromes néphrotiques et glomérulo néphrite aiguës sont au contraire plus rares.

1) L'amylose primitive ou secondaire à une infection, un cancer un myélome sera le fait du sujet âgé. Nous en avons résumé les faits s'y rapportant dans un paragraphe particulier (cf

2) Pyélonéphrites et néphropathies interstitielles

Elles réalisent une des atteintes rénales séniles les plus courantes particulièrement chez la femme. D'origine ascendante, ou hématogène, l'infiltration lymphocytaire du tissu interstitiel en est un trait fondamental.

Les caractères immunologiques de ces infiltrations ont été encore peu étudiés. McCABE note cependant que chez les sujets porteurs de cette affection, il y a diminution des réactions de défense de

de l'organisme. L'antigène bactérien est retrouvé dans les reins jusqu'à 20 semaines après la stérilisation des urines - ainsi que des cellules plasmocytaires sécrétant l'anticorps spécifique correspondant (COTRAN).

Ainsi, les pyélonéphrites - fréquentes chez le vieillard - semblent pouvoir s'accompagner d'une diminution de la réactivité immune ; à moins qu'elles n'en soient une conséquence.

3) Glomérulo néphrites

Les atteintes glomérulaires ont été très étudiées en immunologie expérimentale sans confirmer les espoirs placés en ces expérimentations.

Chez le sujet âgé la glomérulo néphrite aiguë ou chronique est rare, et s'il est souvent une atteinte glomérulaire, il s'agira plus souvent d'une hyalinisation que d'une prolifération épithéliale ou endothéliale. Cependant chez les souris NZB, le nombre des néphropathies (d'aspect lupique) augmente avec l'âge (NORINS).

Rappelons brièvement que plusieurs mécanismes ont été invoqués à l'origine de l'atteinte glomérulaire humaine.

a) une antigénicité croisée entre certains constituants du néphron et les antigènes de membrane de certains streptocoques :

- une fraction soluble, glucoprotidique de la membrane basale de cellules glomérulaires a une réactivité croisée avec le streptocoque A12 (MARKOWITZ).

- Les antistreptolysines de souris (TAN et KAPLAN) ou d'hommes (SEEGAL 1959) réagissent avec la membrane basale des glomérules et tubules. Les streptolysines bien que non antigéniques en théorie provoquent en injections répétées des altérations de la membrane basale glomérulaire.

b) Le rôle des anticorps anti rein

Une très abondante littérature a été publiée sur les néphrites par anticorps "néphrotoxiques".

En fait il n'y a pas de preuve qu'il existe une auto-immunisation rénale dans la glomérulo néphrite humaine (CRUICKSHANK).

Les néphrites expérimentales par anticorps anti rein semblent avoir un mécanisme type néphrite de Masugi : dans celle-ci l'injection d'anticorps anti rein hétérologue produit une lésion rénale en 2 temps : d'abord fixation des gamma globulines anti rein sur les glomérules, ensuite fixation d'anticorps dirigés contre ces globulines hétérologues. Ce n'est qu'à cette date qu'apparaît la néphropathie. Ceci peut être reproduit par introduction d'une antiglobuline également hétérologue (VASSALI).

La durée de cette fixation rénale paraît longue (SEEGAL, ORTEGA).

Le dépôt de gamma globuline dans la glomérule, paraît en fait un trait commun à de nombreuses néphropathies, puisqu'on rencontre ce dépôt non seulement dans les glomérulo-néphrites et syndrome néphrotiques, mais dans les lupus érythémateux disséminés ; les sclérodermies, les périartérites noueuses, l'amyloïdose, la néphropathie diabétique (MELLORS). Ces deux dernières affections sont particulièrement fréquentes chez le vieillard.

Des anticorps anti rein ont cependant été décrits soit chez l'homme (CHUDOMEL) soit chez l'animal (LANGA). En fait ces travaux n'ont pas été confirmés ni en pathologie (CRUICKSHANK) ni en expérimentation (UNANUE).

c) Limites de ce rôle des anticorps

Les auto anticorps éventuels ne semblent pas être la cause des lésions glomérulaires car :

- si on provoque un dépôt de gamma globulines autologue sur le rein, chez le rat, il n'y a pas de relation entre la fixation du matériel immun et la survenue de lésions histologiques (OKUDA et KAPLAN).

- il n'y a pas d'immunisation anti rein chez le receveur dans la néphrite expérimentale, seulement antiglobuline hétérologue (UNANUE).

- En culture de cellules il n'y a pas de cyto toxicité des sérums anti rein ; au contraire l'activité métabolique des cellules rénales peut être augmentées (TERESAKI).

d) Rôle des complexes antigènes anticorps

L'administration simultanée d'un antigène circulant et de l'anticorps spécifique correspondant peut provoquer des lésions rénales : nécrose corticale (LEUNG LEE), glomérulo néphrite aiguë (Mc CLUSKEY et BENACERRAF).

4/ Le rôle des cellules

Le rôle des cellules paraît probable dans un certain nombre de néphropathies :

- Les cellules lymphoïdes inoculées localement, intra rénales peuvent détruire un rein homologue (ELKINS).

- les cellules lymphoïdes immunisées peuvent transmettre passivement certaines néphropathies auto immunes, alors que le sérum ne le peut pas (HESS, HEYMANN).

5/ Conclusion

UNE place est-elle à réserver aux mécanismes auto immuns dans "le rein du vieillard " ?

- En l'absence d'arguments formels, il est tentant d'attribuer la totalité des lésions à l'infection chronique et aux processus vasculaires.

- Les comparaisons expérimentales tendent à faire invoquer des processus immunologiques auto immuns :

- d'origine bactérienne dans les néphropathies interstitielles .

- analogues à la néphrite de Masugi, dans les phénomènes de hyalinisation glomérulaire.

- Le rôle éventuel de lymphocytes immuns est probable mais non démontré.

H) LES SURRENALES

Il n'y a pas de preuve que certaines formes d'insuffisance surrénale soient d'origine auto-immune. Mais il y a de fortes probabilités que l'on rencontre des phénomènes auto-immuns dans certains cas d'insuffisance surrénale.

- L'injection chez l'animal d'extraits surrénaux mélangés avec de l'adjuvant de FREUND, provoque des lésions surrénales frappant la corticale et la médullaire (COLOVER et GLYNN). Les lésions histologiques ne paraissent cependant survenir qu'en cas d'immunisation hétérologique (BARNETT et DUMONDE). L'immunisation autologue ou homologue provoque des anticorps antisurrénaliens autologues (CENTENO, WITEBSKY)

- La nature cellulaire ou humorale de ces lésions tissulaires est encore discutée.

- La diminution de la fonction surrénalienne avec l'âge chez l'homme est connue. Elle peut s'expliquer en l'absence de phéno-

méne auto immun. Il n'a pas encore été étudié si elle s'accompagne d'une réactivité auto immune surrénalienne.

I- LE TISSU SANGUIN

Les auto anticorps anti hématies sont particulièrement intéressants ils réalisent avec les autres autoanticorps anti-éléments figurés du sang, les seuls auto anticorps dont le rôle pathologique paraît certain. Leur survenue plus fréquente chez l'adulte âgé en particulier chez la femme âgée est maintenant un fait classique c'est sur ce terrain que l'on rencontre surtout les formes idiopathiques d'anémie hémolytique à autoanticorps chauds ou à agglutinines froides .

a) Hémolyses immunes secondaires

Ces auto anticorps peuvent également se rencontrer à tout âge dans un certain nombre d'affections : tumeurs malignes, tumeurs de l'ovaire, maladie de HODGKIN, leucémie lymphoïde. La survenue d'agglutinines froides au cours d'affections virales est très anciennement connue (THOMAS).

Donc deux groupes de causes : les antigénicités croisées possibles et les affections modifiant le système de réponse immunologique. La fréquence des anémies hémolytiques chez les sujets ayant une agamma globulinémie est plus difficile à interpréter. Des lésions thymiques paraissent devoir être mises en cause ; ceci d'autant que l'on rencontrera également des anémies hémolytiques au cours des tumeurs thymiques et chez la souris NZB qui ont héréditairement des lésions thymiques (NORINS).

b) Hémolyses immunes en apparence primitive

L'origine de ces auto anticorps anti erythrocytaires en apparence spontanée paraît avoir plusieurs origines possibles :

- Mutation des cellules immunologiquement compétentes analogues aux hémolyses de la leucémie lymphoïde.

- Troubles de l'homéostasie immunologique d'origine thymique, analogue à l'hémolyse des souris NZB.

- Antigénicité croisée d'origine virale ou bactérienne: certains polysaccharides antigéniques inhibent l'agglutinabilité de certains antigènes érythrocytaires sans faire disparaître l'antigène (CEPELLINI 1963).

- Exagération d'un phénomène normal: chez l'homme normal, sans aucune affection hémolytique ou immunologique, on peut mettre en évidence des auto agglutinines dans le liquide de phlyctènes (BURGIE)

c) Autres lignées

L'existence de tels auto anticorps circulants dans certaines leucopénies et dans le purpura thrombopénique idiopathique a également fait l'objet de nombreuses études. La nature immunologique de cette dernière affection (qui peut survenir à tout âge) est actuellement démontrée (DAUSSET et COLOMBANI).

Certaines aplasies médullaires globales ou frappant une seule lignée ont probablement des mécanismes immunologiques.

Ces réactions réellement auto immunes ne doivent pas être confondues avec les destructions d'éléments par immunoadhérence c'est à dire par fixation sur certaines particules de complexes antigènes anticorps circulants, un tel mécanisme est par exemple à l'origine du purpura d'Ackroyd, des accidents au Pyramidon ou à la Phénacétine (J. DAUSSET, L. CONTU).

J) LES VAISSEAUX

Parmi les organes altérés par l'âge, les vaisseaux viennent au premier rang :

a) L'athérome

Les lésions athéromateuses jouent un rôle prééminent dans la survenue de la senescence et dans ses conséquences. Non seulement un mécanisme auto immunitaire n'a jamais pu provoquer une artériosclérose, mais certains processus immunitaire semblent protéger de l'athérome si l'on soumet des lapins à un régime artériosclérogène, on voit apparaître moins de lésions d'artériosclérose, chez ceux qui ont été immunisés contre les ester de cholesterol (avec un support protéique : albumine bovine), que chez ceux qui ont subi le régime sans immunisation (BAILEY). De même les athéromateux ont un taux plus faible de facteur sérique anti élastine que les sujets normaux (F. STEIN). Faut-il en conclure que c'est la diminution de la réactivité immunologique qui facilite les progrès de l'athérome chez le sujet âgé ? Il n'y en a aucune preuve expérimentale ni clinique.

Il convient de signaler la nature amyloïde - donc immunologique - des plaques hyalines artérielles si fréquentes chez les sujets âgés (SCHWARTZ Ph.) (Cf p 85 Amylose).

b) Les vasculites

Si les relations entre l'athérome et l'immunologie paraissent encore lointaine, il n'en est pas de même pour les lésions inflammatoires du système artériel.

La périartérite noueuse n'est pas l'apanage du sujet âgé. L'aspect inflammatoire des lésions artérielles, l'aspect "auto entretenu" de l'évolution évoquent une participation auto immune, ceci d'autant plus que l'immunisation par des extraits de tissus artériels homologues (plus de l'adjuvant de Freund complet) provoquent des anticorps cir-

et des lésions ayant l'aspect d'une périartérite noueuse chez le rat. Toutefois sans hypertension artérielle (WHITE). Une réactivité sérique anti vaisseau a été décrite chez l'homme (STEFANINI).

La maladie de Horton s'en rapproche, mais est l'apanage du vieillard. Si le mécanisme auto immunitaire n'est pas certain, il est probable. (BERAT-MULLER).

Le purpura rhumatoïde n'a pas de relation particulière avec l'âge. Il se voit à tout âge, mais plutôt chez l'enfant. Sa nature immunologique fut longtemps soupçonnée. Certains auteurs mirent en évidence une activité sérique anti endothélium vasculaire (J. BERNARD) d'autres nient les anticorps circulants (CRUICKSHANK).

CONCLUSION

Ces quelques brefs exemples montrent qu'il est des réactivités auto-immunes spécifiques de l'âge. Cette survenue chez le sujet âgé n'est pas la règle cependant pour l'ensemble des affections auto-immunes ou s'accompagnant de phénomènes auto immuns : lupus érythémateux diminué, syndromes néphrotiques et glomérulo néphrites, rhumatisme articulaire aigu, etc... atteignant au contraire des sujets relativement jeunes.

On ne peut donc déduire de ces faits que la réactivité auto-immune pathologique soit particulièrement le fait du sujet âgé excepté quelques cas.

Ceci n'enlève rien à la valeur de l'élévation de fréquence avec l'âge des auto anticorps circulants chez les sujets sains, dans les différents systèmes étudiés jusqu'à présent.

3) Les relations entre cancer, phénomènes immunitaires
et vieillissement

L'augmentation de la fréquence des cancers avec l'âge est considérable. Des relations chaque jour plus étroites apparaissent entre cancer et immunologie. L'incidence élevée des phénomènes auto-immunitaires et la diminution des réponses immunes chez les sujets âgés pourraient avoir des relations avec ce haut taux de cancérisation des populations âgées.

1) Cancer et vieillissement

L'élévation de la fréquence du cancer en fonction de l'âge est bien démontrée par de très nombreuses statistiques :

En France on observe la progression suivante (mortalité par le cancer en fonction de l'âge)

	H	F
10 à 14 ans pour 100 000 sujets	5,9	4,1
25-29 ans	12,9	12,0
50-54 ans	243	181
60-64 ans	743	353
75-79 ans	1789	999

La prédominance est donc constante (FLEMMANT). si on observe seulement les moyennes, la progression est remarquablement continue à partir de l'âge de 10 ans (cf tableau n° 28) la progression prend un aspect logarythmique de 30 à 75 ans.

TABLEAU n° 28

Décès France (Flamant)		U S A (Dorn)
par cancer		(cas décelés)
0 à 4 ans	8/100 000 du même âge	
5-9 ans	5, 4	
-- 10-14 ans	5, 0	
15-19 ans	7, 1	
20-24 ans	8, 0	25 ans : 40/100 000
25-29 ans	12, 4	50 ans : 475/100 000
30-34 ans	18, 8	75 ans : 1 900/100 000
35-39 ans	34, 3	
40-44 ans	70, 7	
45-49 ans	113	
50-54 ans	212	
55-59 ans	355	
60-64	534	
65-69	716	
70-74	933	
75-79	1279	
80-84	1562	
85 et	1930/100 000 du même âge	
(moyenne 204)		

La fréquence de la plupart des cancers est maximum chez les sujets les plus âgés, si ce taux est étudié non en nombre absolu mais relativement à chaque tranche d'âge. C'est donc dans la tranche d'âge de 85 ans et plus que l'incidence des cancers est la plus élevée ; sauf pour les cancers de la trachée; des bronches et du larynx (70- 74 ans chez l'homme, 75-79 ans chez la femme) les leucémies (80-84 ans chez la femme, 75-79 ans chez l'homme).

La courbe de fréquence des tumeurs bénignes est identique

à celle des cancers (FLAMANT)

Cette élévation du nombre relatif des cancers au fur et à mesure du vieillissement est retrouvée dans tous les pays qui font l'objet de statistiques (DENOIX). La prédominance masculine est aussi constante .

L'augmentation de l'espérance de vie de la population paraît être une cause essentielle de l'augmentation apparente du nombre des cancers ces dernières années, il faut aussi tenir compte de la meilleure précision du diagnostic et de l'enregistrement.

Lorsque l'incidence des cancers est étudiée non plus d'après les taux de mortalité mais d'après la fréquence de l'affection directement en fonction de l'âge, même si elle n'entraîne pas la mort , la prédominance chez le sujet âgé est encore plus remarquable : par exemple la majorité des hommes de plus de 80 ans porte un cancer de la prostate (SCHMALHORST).

On a pu prédire en extrapolant d'après les courbes de fréquence du cancer, que si les hommes pouvaient dépasser leur espérance de vie actuelle, tous les hommes deviendraient cancéreux, aux alentours de 150 ans pour les sujets masculins, de 200 ans pour les femmes.

Chez l'animal d'expérimentation, l'élévation progressive du nombre des cancers avec l'âge est semblable à ce qui est constaté chez l'homme (TELLER), fait constant, gênant d'ailleurs les conclusions des expérimentations ayant trait à l'induction des tumeurs.

2) Cancer et immunologie

A- Les modifications antigéniques des cellules cancéreuses ont fait l'objet d'innombrables travaux que nous ne pouvons prétendre résumer ici (MILGROM 1961). Cependant deux grands groupes de faits s'en dégagent à propos de l'antigénicité des cancers.

a) Le cancer s'accompagne d'une perte d'antigénicité (MILLER) qu'il s'agisse de leucoblastes humains (SELIGMAN et GRABAR), de cancers induits expérimentalement (E. WEILER), de cancers cutanés (NAIRNet RICHMOND) ou digestifs (NAIRN et FOTHERGILL). Cependant pour BURTIN les antigènes d'organe normaux seraient augmentés dans les tissus cancéreux.

b) Mais la carcinogénèse peut aussi entraîner l'apparition de nouveaux antigènes qui vont être spécifiques de la tumeur (GORER et AMOS) (OLD et MILGROM 1961)

Ces nouveaux antigènes vont avoir un caractère étranger à l'organisme bien que les cellules malignes clonales assurent leur reproduction génétique. Les antigènes viraux sont spécifiques du virus oncogène en cause ; quelque soit le type de la tumeur virale provoquée, elle contiendra les mêmes antigènes tumoraux (différents des antigènes du virus lui-même). Les antigènes des tumeurs par carcinogènes chimiques sont spécifiques de la tumeur induite (PREHN, KLEIN).

Des antigènes spécifiques ont aussi été démontrés dans les cancers humains spontanés (GOLD). Les sérums immuns formés à partir de ces tumeurs gardent leur activité vis à vis de ces tumeurs, après absorption sur cellules normales, ce qui élimine une éventuelle activité anticorps antiorgane (non tumoral).

2) Rôle d'éventuels anticorps anti-tumoraux

a) L'antigénicité des cellules tumorales a pour corollaire la possibilité d'anticorps spécifiques anti-tumoraux, ceux ci ont été mis en évidence aussi bien en expérimentation que chez l'homme par de très nombreux travaux (ITOH, LACOUR, GRAHAM). Leur rôle est plus discutable et peut jouer dans 3 directions différentes (GORER 1960).

1) une action directement cytotoxique, elle est rarement rencontrée, sauf en cas de fortes concentrations d'anticorps anti-tumoraux (c'est à dire in vitro).

2) Une inhibition de la multiplication cellulaire serait normalement attendue (ou une action favorisant l'activité des lymphocytes sensibilisés). Cependant si dans les systèmes antigènes tumoraux- anticorps on utilise une petite dose d'anticorps, ce n'est pas une synergie qui est obtenue mais une réaction de type facilitation (Cf ch. IV)

3) La facilitation ("enhancement") immunologique a été décrite par KALISS à propos des sarcomes de la souris ; l'administration d'anticorps antisarcomes en même temps que la greffe ou à peu d'intervalle de celle-ci produit une prise de la tumeur chez des souches de souris qui normalement rejettent spontanément ce type de tumeur (KALISS, SNELL). Le mécanisme périphérique ou central de cette réaction de facilitation atténuant la réaction d'hypersensibilité retardée est encore discutée (VOISIN) (MÖLLER) (cf Chap. IV)

b) Relations avec les mécanismes d'homéostasie cellulaires

Une autre hypothèse est faite par BURCH à propos de l'action facilitatrice des anticorps sur les cellules cancéreuses : l'anticorps pourrait inhiber le mécanisme d'homéostasie cellulaire en bloquant la synthèse des protéines permettant le contrôle de la multiplication cellulaire (dépression).

c) Rôle des cellules immunologiques

La possibilité de rejet des tumeurs transplantées peut être transférée adoptivement par les lymphocytes ganglionnaires immuns (MITCHISON 1955).

Les tissus tumoraux placés avec du tissu splénique et

des lymphocytes ganglionnaires dans des chambres de diffusion chez le rat perdent leur virulence (TEICHMAN).

Peut-on rapporter les rares cas de guérison spontanée de cancers (1 sur 80 à 100 000) à la réapparition d'une immunisation cellulaire ?

Les relations exactes entre l'immunologie et le cancer sont encore obscures. Toutes les tentatives d'immunothérapie des cancers ont été jusqu'à présent vouées à l'échec.

3) Rôle du vieillissement : exagération des facteurs de la carcinogénèse et diminution des réponses immunes

L'addition des mutations cellulaires et des replications cellulaires (1) au cours des ans est une des explications les plus souvent proposées à la fréquence croissante des cancers avec l'âge. Certains des clones mutants peuvent perdre leur homéostasie et devenir malins.

Peut-être les modifications antigéniques jouent-elles un rôle dans ce phénomène.

Une autre série d'hypothèses, met en cause la diminution de la réactivité immunologique du sujet âgé (SIRTORI). La cancérisation n'est alors plus qu'une conséquence de la diminution des réactivités immunes avec l'âge. Cette diminution permet le développement des clones malins. Par exemple des souris ayant reçu un virus leucéno-gène dans les premières semaines de la vie, ne dévelop-

(1) Une chance élevée de produire un clone cancéreux se rencontre aussi dans tout tissu en multiplication cellulaire rapide, par régénération par exemple, le risque d'erreur dans la replication cellulaire étant très faible : 10^{-8} . Mais il y a environ 10^{13} mitoses quotidiennes dans un organisme.

peront une leucémie qu'à partir d'un âge relativement avancé.

La cancérisation chimique n'est efficace que chez l'animal nouveau né ou âgé, c'est à dire aux défenses immunitaires faibles (STJERNS WARD)

C'est surtout la diminution des réponses d'hypersensibilité cellulaire qui paraît en cause.

TELLER et STOHR démontrent de même l'augmentation des cancers avec l'âge chez les souris SWISS I C R / He, coïncide comme date avec le début de l'affaiblissement des réponses immunes (à l'âge de 10 mois). A partir du même âge la transplantation de tumeurs devient possible, alors qu'elle est impossible chez l'animal plus jeune, sauf chez le nouveau né aux défenses immunologiques immatures.

Chez l'homme, on peut étudier les réactions d'hypersensibilité retardée au Dinitrochlorobenzène (D N C B) : L. GROSS obtient une sensibilisation chez 96,7 % des sujets jeunes bien portants, chez 62 % seulement des sujets âgés de plus de 70 ans, 50 % chez les sujets de tout âge atteint de maladie chronique (tuberculose) 14,3 % chez les sujets porteurs d'un cancer avancé.

On est donc tenté de comparer la diminution des mécanismes d'hypersensibilité retardée et l'augmentation de fréquence des cancers chez les sujets âgés.

La prédominance constante dans tous les pays de la mortalité masculine par cancer reste cependant inexpiquée. Elle se retrouve dans certaines expérimentations(1) Cette prédominance est surtout le fait du sujet âgé (DENOIX). Traduit-elle une diminution plus marquée des défenses immunologiques chez l'homme (2)

(1) Les rats mâles font cirrhose et sarcome soumis au N₂ fluorenyl diacétamide non les rats femelles ou castrés (REUBER)

(2) autre hypothèse : la testostérone, hormone anabolique est aussi un facteur de croissance tumorale in vitro. Chez la femme la disparition des fonctions endocrines ovariennes est rapide à la ménopause. Chez l'homme l'endocrinie gonadique se prolonge plus longtemps. Or l'homme âgé a presque deux fois plus de chances de mourir d'un cancer que la femme du même âge.

Alors que la femme conserverait plus longtemps une réactivité immune qui se traduirait par la moins grande fréquence des cancers malgré l'âge, et l'incidence élevée des phénomènes auto-immuns qui ne feraient que répondre à des lésions des organes correspondants. Cependant les anticorps peuvent expérimentalement provoquer une réaction de facilitation et non un rejet dans le cancer dans des conditions de dose et de chronologie précises.

CHAPITRE IV

PHYSIOPATHOLOGIE DES AUTO ANTICORPS CIRCULANTS

DU SUJET AGE

La réponse d'un organisme vis à vis d'un antigène étranger introduit dans cet organisme peut être de trois ordres :

- Hypersensibilité humorale ou immédiate, c'est à dire production d'anticorps spécifiquement immuns ;

- Hypersensibilité cellulaire ou retardée c'est à dire production de lymphocytes immuns réagissant de façon spécifique avec cet antigène.

- Tolérance c'est à dire absence des réponses précédentes y compris lors des contacts ultérieurs avec cet antigène.

Il a été démontré que cette tolérance est un phénomène cellulaire actif s'accompagnant des mêmes modifications cellulaires que le rejet spécifique de l'antigène (MATHE).

L'organisme est naturellement tolérant à l'égard de ses propres antigènes ce qui évite une réactivité de l'organisme avec lui-même. (horror auto toxicus EHRLICH). L'apparition d'un phénomène auto-immunitaire traduit la perte de la tolérance immunologique, vis à vis de l'un des propres antigènes de l'organisme. Avant d'envisager comment l'on peut établir une relation entre cette perte de tolérance et le vieillissement, il convient de rappeler brièvement les principaux mécanismes invoqués à l'origine de la tolérance immunologique.

On pourra ainsi envisager comment ils peuvent s'altérer avec l'âge :

Nous envisagerons successivement

- 1) Les mécanismes de la tolérance immunitaire vis à vis des auto antigènes.

- 2) Les phénomènes qui peuvent induire la rupture de cette tolérance chez les sujets âgés.

3) L'interprétation de ces désordres d'après les conceptions immunologiques actuelles.

I- MECANISMES INVOQUES A L'ORIGINE DES PHENOMENES DE
TOLERANCE IMMUNOLOGIQUE VIS A VIS DES AUTO-ANTIGENES
RELATIONS AVEC L'AGE

(Rappel)

I- LA TOLERANCE IMMUNOLOGIQUE A L'EGARD DES ANTIGENES DE L'INDIVIDU (AUTO ANTIGENES)

Nous allons très brièvement rappeler les principales hypothèses expliquant pourquoi un individu tolère ses propres protéines.

a) En 1953, BILLINGHAM, BRENT et MEDAWAR démontraient que l'injection de cellules vivantes homologues de lignée A in utéro à des souris de lignée B, permettait à celles-ci de tolérer parfois indéfiniment des greffes de A. HANAN montrait le caractère général de ce phénomène.

Ainsi était établie l'existence de la tolérance immunologique, phénomène dont la conception classique fut décrite par MEDAWAR (1958) : les réactions immunologiques de l'individu se déroulant dans la vie d'un individu en trois phases :

Avant la naissance : l'introduction d'un antigène extérieur (ou l'existence pour un auto antigène) ne provoque pas de réponse immunitaire et au contraire modifie les cellules d'où proviennent les cellules immunologiquement compétentes, de manière à les rendre non réactives à la réinjection de l'antigène. Les auto-antigènes dont le contact sera désormais permanent n'entraîneront donc pas de réponse immunitaire.

A la naissance, est une période plus ou moins longue selon les espèces, où l'introduction de l'antigène n'entraîne ni réponse, ni tolérance.

A la période de maturité immunologique toute introduction d'un nouvel antigène (ou toute modification d'un auto antigène) va produire une réponse immunologique. Nous verrons plus loin s'il faut ajouter une période d'involution immunologique sénile à ce schéma qui a été fortement remanié depuis.

b) Une explication à ce phénomène était donnée par BURNET dans sa théorie clonale de l'immunité par l'hypothèse des clones interdits.

Chaque organisme dispose de cellules immunologiquement compétentes qui réalisent un certain nombre de schémas de réponses immunitaires. L'introduction d'un antigène provoque le développement du clone cellulaire correspondant à la structure de cet antigène. Si ce contact a lieu avant la naissance (ce qui est bien sûr le cas des auto antigènes) les clones cellulaires correspondants encore immatures seront bloqués : "interdits" et dès lors éliminés. L'organisme ne pourra plus répondre aux antigènes correspondants et ceci de façon définitive, puisque les cellules capables d'être stimulées par l'antigène auront disparues.

Cette théorie a semblé être confirmée par les travaux de GORER qui démontrent le " suicide allergique " (allergie death) des cellules immunes au contact de l'antigène. L'auto antigène étant permanent les cellules immunes embryonnaires étant peu nombreuses il y a sélection par élimination des clones interdits, Mac KHANN a reproduit ce phénomène plus récemment avec un système d'homogreffe

c) Cette théorie ne devait pas rester longtemps aussi schématique

La première relation supplémentaire établie fut celle de la quantité d'antigènes

SMITH et BRIDGES démontrent que la tolérance n'est qu'un phénomène transitoire, dont la durée dépend de la dose d'antigène injectée. La tolérance immunologique n'est pas liée à l'âge, mais à la quantité d'antigènes (HOWARD). Il ne s'agit donc pas d'un mécanisme différent de la paralysie immunologique (DIXON).

Plus l'antigène est fort, plus la quantité à administrer devra être élevée pour obtenir une tolérance (BRENT et GOWLAND) et qu'elle soit durable.

On conçoit donc que la tolérance vis à vis des auto-antigènes soit particulièrement forte, les antigènes étant présent, en abondance et en permanence chez l'individu et ceci dès la vie foetale pendant laquelle les cellules immunologiquement compétentes sont rares et immatures. A cette notion quantitative, s'est en effet ajoutée celle de la rémanence de l'antigène. Elle est évidente en cas d'auto antigène ou de greffe non rejetée. Mais si un antigène extérieur n'est pas administré de façon permanente, mais discontinue, la tolérance pourra disparaître.

On discute à l'origine de ces faits la persistance de l'antigène dans des sites spécifiques cellulaires, persistance qui inhibe la réactivité de ces cellules. Si la concentration en antigène diminue au dessous d'un certain seuil, la réactivité réapparaît (MITCHISON, COONS). On pourrait aussi admettre le remplacement avec l'âge des cellules responsables de la tolérance - contenant donc l'antigène par des cellules immunologiquement compétentes nouvellement formées par renouvellement cellulaire et n'ayant pas été en contact avec l'antigène ou avec les informations correspondantes (MITCHISON).

Les théories plus récentes se rapprochant des hypothèses d'HAUROWITZ sur une théorie instructive de l'immunité, reposant sur une modification permanente des cellules immunologiquement compétentes (non "prédestinées "). Modification induite par la présence (permanente ou passagère) de l'antigène.

l'injection d'un sérum anti sarcome à une lignée de souris rejetant ce sarcome spontanément, permet paradoxalement la tolérance de ce sarcome. C'est à dire que ces souris ainsi facilitées vont périr de ce sarcome au lieu de le rejeter. BATCHELOR, BRENT et VOISIN ont étendu ce phénomène à la maladie des rabougris (" runt disease ") et à la greffe, PATERSON aux maladies auto-immunes.

Ainsi est admis un double aspect dans les réactions immunologiques selon la présentation de l'antigène, et le type des cellules immunologiques qui répondent : s'il s'agit de cellules différenciées, matures ; la réponse sera un rejet, indifférenciées, immatures : une tolérance.

Le moyen de la facilitation serait des anticorps circulants (IgA ou IgG rapides) (VOISIN) du rejet les rares anticorps cytotoxiques et l'hypersensibilité retardée (cellules immunes ou anticorps fixés aux cellules).

Certains stades de développement des cellules immunologiquement compétentes engendreraient plutôt la facilitation (état embryonnaire ou néonatal). Certains antigènes également : tissu embryonnaire ou tumoral).

La tolérance serait un état d'équilibre dynamique entre rejet et facilitation, tous les intermédiaires pouvant être réalisés entre ces deux stades. On conçoit que cette hypothèse est extrêmement riche en développements et peut notamment expliquer la survenue des phénomènes auto-immunitaires du vieillissement. Nous le reverrons à propos des ruptures de tolérance.

f) Le rôle du thymus est plus anciennement connu. Il est à rapprocher de cette notion de maturation des cellules immunologiques.

Si la production de grandes quantités de cellules lymphoïdes par le thymus est bien étudié en particulier chez le nouveau-né, le

sort des cellules produites reste encore mystérieux.

Le thymus joue certainement un rôle dans les phénomènes de tolérance autologue. MILLER a décrit le syndrome des thymectomisés à la naissance et sa ressemblance avec la maladie des "raboigris" (Runt disease) après greffe allogénique et avec la maladie homologue des radiochimères.

Mais la thymectomie provoque de plus une lymphopénie et une agammaglobulinémie c'est à dire une insuffisance des réponses immunologiques.

La thymectomie à l'âge adulte ne provoque pas de réponse aussi nette : la réactivité immunologique est apparemment normale, mais après ce traitement les animaux sont plus sensibles que les témoins à l'irradiation (MILLER, AISENBERG) ou au sérum anti-lymphocyte (JEEJEEBHOY).

Il est une intéressante lignée de souris qui développent des phénomènes auto-immuns au fur et à mesure qu'elles avancent en âge : les souris NZB. La souche pure développe une anémie hémolytique avec test de Coombs positif et des cas de lymphomes et de leucémies sont fréquents (BURNET).

Le croisement avec AKR augmente le pourcentage des lymphomes et leucémies : avec N Z W , provoque une néphropathie de type lupique. Toutes ces affections augmentant de fréquence avec l'âge. Dans le thymus de ces souris manquent les cellules épithéliales et ne restent que des follicules lymphoïdes "germinatifs" analogues à ceux rencontrés dans la myasthénie, la maladie d'Addison, la thyrotoxicose, l'acromégalie, la thyroïdite d'Hashimoto).

Quel est le rôle exact du thymus dans la tolérance et l'auto tolérance en particulier ? Il n'est pas encore entièrement élucidé : le thymus est-il uniquement un centre de production de lymphocytes et de maturation cellulaire grâce à l'hormone thymique(1) (MILLER) ou joue-t-il un rôle dans la mémoire immunologique ?

(1) qui n'a jamais été identifiée biochimiquement, bien qu'il existe un facteur humoral certain

Tous ces phénomènes sont à rapprocher de l'atrophie thymique progressive qui s'observe chez l'adulte (mais débute dès l'enfance). Dans les autopsies de vieillards, il n'est le plus souvent pas de formation thymique macroscopiquement décelable.

g) Mécanismes cellulaires des phénomènes immunitaires et vieillissement

La réponse immunologique au stade cellulaire a fait l'objet de nombreuses hypothèses. Les plus récentes attribuent à un réagencement du matériel protéique indifférenciée. Le moule antigénique détermine des liaisons stables par Pont H ; liaisons qui peuvent persister après élimination totale de l'antigène (KARUSH, HAUROWITZ). L'antigène ne fait que choisir parmi les molécules potentielles (rares) qui peuvent recevoir son moulage en fonction de la séquence des acides aminés. Cette théorie du moule ("template ") explique la réponse anticorps, médiocrement la tolérance, elle rend difficilement compte de la quantité énorme d'anticorps synthétisée par une seule cellule.

MATHE et coll. proposent une théorie plus générale basée sur les travaux de MONOD (sur les enzymes adaptatifs des bactéries)

Toutes les cellules immunologiquement compétentes ont la possibilité de former beaucoup ou la totalité des protéines anticorps synthétisables par l'organisme. Ces potentialités géniques, transmises héréditairement de cellules en cellules sont normalement repressées, sauf pour les anticorps naturels. (La nature du represseur A R N protéine reste à démontrer). La spécificité dépendra de la dérpression d'une partie du génome. L'élément dérépresseur sera l'antigène qui se conduit probablement comme un inducteur, se combinant avec le répresseur spécifique, provoquant la dérpression d'où l'activité génique, la synthèse d'A R N messenger spécifique qui permettra finalement la synthèse de la protéine anticorps spécifique de l'antigène.

Une telle conception n'est pas contradictoire avec l'existence d'anticorps naturels ou avec la tolérance acquise, et sa rupture (en particulier nous le verrons avec l'âge) ni avec la facilitation.

Cette théorie s'accorde fort bien avec les travaux récents du Karolinska institutet (HELLSTROM, MOLLEK) qui tendent à démontrer que la réactivité vis à vis des antigènes non reconnus n'est pas uniquement le fait des cellules immunologiquement compétentes et que chaque cellule ne peut se développer qu'en présence de cellules antigéniquement semblables autrement dit génétiquement semblables (préférence syngénique) autrement dit que des cellules antigéniquement différentes en contact rapproché ont un effet cytotoxique (inhibition allogénique).

CONCLUSION

Nous venons de voir les mécanismes de la genèse du phénomène de la tolérance immunologique. Le fait le plus remarquable de toutes ces théories est qu'il s'agit d'un phénomène cellulaire actif aussi bien que les réactions immunologiques d'hypersensibilité. Il est donc inséparable de l'étude des réponses immunitaires et va suivre leur évolution au cours de la vie.

Quelque soit le mécanisme de la tolérance, sa rupture entraînera une réponse immune.

II - MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DES PHENOMENES

AUTO IMMUNITAIRES CHEZ LE SUJET AGE

MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DES PHENOMENES

AUTO IMMUNITAIRES DU SUJET AGE

Dès les débuts de l'immunologie METCHNIKOFF envisageait que le même mécanisme puisse servir à la formation de l'embryon immature, à la protection de l'adulte et à la destruction progressive qui accompagne le vieillissement. On ne peut qu'admirer cette vue prophétique à une époque où n'étaient encore connus ni le rôle trophique des anticorps et des lymphocytes ni l'auto-immunité.

Nous allons récapituler les mécanismes qui peuvent mettre fin à un état de tolérance, en décrivant plus longuement ceux qui peuvent supprimer une tolérance à un auto antigène chez un sujet âgé.

A- MECANISMES METTANT EN JEU LES ANTIGENES

1) Le démasquage des antigènes " sequestrés "

Certains antigènes vont se trouver isolés de la circulation sanguine : tels ceux du cerveau (barrière cérébro sanguine), du cristallin

D'autres sont non seulement " exclus " mais n'apparaissent qu'après la vie foetale : myéline, thyroglobuline, spermatozoides : il n'y aura donc pas de tolérance " naturelle " vis à vis de ces antigènes.

C'est avec ces antigènes que l'on peut provoquer une maladie auto immune mettant les antigènes au contact de la circulation, donc des cellules immunologiquement compétentes :

- Encéphalomyélite aiguë expérimentale avec la myéline.
- thyroïdite expérimentale
- stérilité expérimentale, cataracte expérimentale, etc...

Certains de ces antigènes sont à l'origine de maladies immunologiques humaines : ophtalmie sympathique (VOISIN)

thyroïdite de Hashimoto (WITEBSKY)

stérilités immunologiques

liées au passage de l'antigène dans la circulation.

Un tel mécanisme paraît applicable à certains phénomènes d'auto-immunisation rencontrée chez le sujet âgé : telle l'apparition d'anticorps anti myocarde après infarctus du myocarde, accompagnée parfois du tableau pathologique de syndrome de Dressler.

Peut-on généraliser ? Le sujet âgé va plus fréquemment avoir à craindre des affections ischémiques qui pourraient par nécrose cellulaire mettre en contact des antigènes jusque les " sequestrés " avec la circulation et permettre le développement d'une auto-immunisation. Cependant le renouvellement cellulaire permanent existe déjà : chez l'enfant et l'adulte et ne s'accompagne pas de façon apparente d'une telle auto immunisation.

2) Rôle des antigènes croisés

La tolérance induite envers un antigène peut être supprimée par une immunisation par un antigène proche ou croisé (WEIGLE).

L'apparition d'une réactivité auto-immune après contact avec un antigène extérieur est assez anciennement connue, puisque décrite dès 1943 par THOMAS, à propos des pneumonies atypiques.

Particulièrement intéressants sont les développements plus récents montrant l'existence de réactions croisées entre des antigènes microbiens et viraux et les antigènes de groupes sanguins (OLIVER, GONZALES, MUSCHEL, PAVILLARD) voire même les réactions croisées d'antigènes parasitaires (SOULSBY, ZUCKERMANN).

Dernièrement le rôle de la membrane du streptocoque hémolytique A et des staphylocoques doré et blanc, qui peuvent sensibiliser le cobaye à une homogreffe a été décrit par RAPAPORT et CHASE. Ce phénomène permettra d'intéressants développements... Il est à comparer avec l'absence de " runting " (rabougrissement) chez les souris " axéniques " (1) (donc privées de contact avec les antigènes microbiens) thymectomisées.

Tout sujet au fur et à mesure qu'il avance en âge, aura eu des contacts plus nombreux avec des germes variés, pathogènes ou non, mais la plupart immunogènes. Le nombre de chances de développement des phénomènes auto immuns liés à une antigénicité croisée augmente donc peu à peu. Cependant ce rôle n'est pas absolu: on trouve des auto-anticorps chez ces animaux axéniques (ALPEN)

Le rôle exclusif des antigènes bactériens n'est d'ailleurs pas démontré. Des antigènes alimentaires banaux pourraient avoir une action identique : CARLSSON et HOELZEL n'ont-ils pas démontré qu'un jeûne d'un jour sur trois augmentait de 20 % l'espérance de vie du rat, sans altérer sa croissance (sans qu'il soit démontré

(1) germfree

que ce soit un phénomène immunitaire).

McCAY montre qu'une dénutrition importante durant les premiers mois de la vie du rat, augmente de façon notable sa longévité.

Ces faits déjà anciens mériteraient d'être étudiés sous l'angle des connaissances immunologiques actuelles.

") Modification des antigènes

Si l'antigène naturel autologue est toléré, d'une modification de celui -ci pourra résulter la suppression de cette tolérance, l'antigène n'étant plus reconnu comme autologue.

Cette modification pourra résulter

d'une infection virale modifiant le R N A nucléaire

(Van LOGHEM)

de lésions histologiques inapparentes chroniquement de l'organe à la suite d'une affection quelconque, en particulier ischémique, chez le sujet âgé. Ce mécanisme paraît avoir une très grande portée en raison de la fréquence de ces lésions chez les sujets âgés.

d'une mutation cellulaire (COMFORT). Avec l'âge les mutations de cellules somatiques et circulantes vont s'accumuler (DOLL) atteindre les gènes de structure . Il pourra en résulter si les cellules restent viables des modifications des antigènes de membrane, et donc des réactions auto-immunes. Cette hypothèse (SZILARD) explique bien la diminution de la durée de vie des animaux irradiés, mais permet mal de comprendre comment des mutations désordonnées de cellules isolées pourraient entraîner le vieillissement. Ceci d'autant que normalement le mutant est détruit. Cependant si la cellule mutante échappe à la destruction, elle ne sera plus reconnue par ses voisines, et ne les reconnaitra pas.

Il peut en résulter des effets croisés sur la trophicité des deux lignées cellulaires puisque la mise en présence in vitro de deux lignées cellules antigéniquement différentes inhibe leur croissance (HELLSTROM). Le vieillissement est-il un phénomène de cet ordre ?

Un développement progressif des antigènes spécifiques d'organe au cours du développement de l'individu est suggéré par HERBEUVAL la différenciation morphologique et fonctionnelle croissante s'accompagnant d'une progression de l'antigénicité :

4) Modifications des facteurs de voisinage non spécifiques

L'antigène restant apparemment identique à lui-même peut induire une réactivité immunologique différente, si le milieu qui l'entoure diffère.

Par exemple CLAMMAN induit une tolérance chez la souris C B A envers la gammaglobuline bovine (B G G) avec 0,19 mg. Si cette B G G est introduite de la même façon mais mélangée de plus à 100 microgrammes d'endotoxine bactérienne, il n'y a plus induction d'une tolérance, mais d'une réactivité.

Un grand nombre de maladies auto-immunes expérimentales ont pu être provoquées de cette façon. Citons parmi les plus anciennement connus la thyroïdite expérimentale, l'encéphalomyélite aiguë expérimentale. L'auto antigène jusqu'ici toléré ne l'est plus après introduction de l'antigène d'organe (hétéro-homo-iso- ou auto-logue) mélangé à de l'adjuvant de Freund complet. Cette rupture de tolérance envers les auto antigènes peut aussi être obtenue en remplaçant dans l'adjuvant de Freund, le bacille de Koch tué par divers autres germes contenant un lipopolysaccharide (1). Ces germes (LEVINE) ou même leur lipopolysaccharide isolé(MOULIAS) associé à l'antigène tissulaire peuvent provoquer la rupture de tolérance et une maladie immunologique particulièrement sévère.

(1) c'est à dire une endotoxine

Chez le sujet âgé de tels phénomènes pourront être rencontrés de deux façons :

a) succession et additions d'effet des substances microbiennes rencontrées au cours de la vie.

b) Modifications non spécifiques des cellules et des tissus au voisinage des antigènes par suite des phénomènes de vieillissement cellulaire ou de déficit circulatoire.

5) La théorie de Walford

WALFORD a proposé une théorie immunologique du vieillissement basé sur des analogies avec la maladie homologue des greffes de cellules immunologiquement compétentes.

L'analogie entre certains traits de la maladie secondaire de la greffe contre l'hôte et certaines affections auto-immunes avaient frappé un certain nombre d'auteurs (M. de VRIES, MULLER-BERTAT, STASNY et Van BEKKUM).

L'expérience de SCHWARTZ et BELDOTTI est à la base de cette théorie : l'injection de cellules immunologiquement compétentes étrangères à des souris nouveau-nées entraîne le " runt " ou maladie des rabougris caractérisée par un retard de croissance, un dépérissement progressif jusqu'à la mort en quelques semaines. Certaines survivent sans être malades. Si ces survivants sont irradiés à l'âge de 13 mois, le syndrome de dépérissement survient. La rupture tardive de la tolérance et la perte de la reconnaissance des antigènes tolérés est donc possible. Ceci est aussi possible pour des antigènes purement autologues (CINADER).

Si on injecte à des souris des cellules qui n'ont que des antigènes d'histocompatibilité faibles (c'est à dire qui diffèrent sur les locus H_1 ou H_4) il n'y aura de réactions immunologiques qu'au bout de quelques mois. WALFORD invoque un mécanisme analogue pour le vieillissement : le vieillissement serait le résultat d'une contiguité prolongée de cellules en dysharmonie immunologique,

identique à une réaction d'histo incompatibilité faible. Cette non reconnaissance inter cellulaire s'accomode particulièrement bien des théories des HELLSTROM et des MOLLER sur les possibilités de reconnaissance et de non reconnaissance antigéniques par des cellules qui ne sont pas immunologiquement compétentes en apparence.

A l'appui de cette théorie on peut citer les travaux de RUBINSTEIN qui démontrent des différences dans l'immunogénicité entre antigènes H_2 du foie et ceux de la rate (chez les mêmes souris).

6) Conclusions sur le rôle des auto antigènes dans les phénomènes auto immunitaires accompagnant le vieillissement

La modification des auto antigènes par des lésions pathologiques en particulier ischémiques paraissent jouer l'un des rôles principaux dans les mécanismes étiologiques des phénomènes auto -immunitaires du sujet âgé. Mais ce rôle n'est sans doute pas exclusif. En particulier une antigénicité croisée avec des antigènes microbiens ou autres paraît avoir sa part.

Les théories d'histocompatibilité de Walford ou l'application au vieillissement des réactions d'inhibition allogénique ne sont encore que de pures hypothèses.

B- MECANISMES METTANT EN JEU LES CELLULES IMMUNOLOGIQUEMENT COMPETENTES

La modification des auto antigènes peut supprimer la tolérance des cellules immunologiquement compétentes de l'organisme vis à vis de ces antigènes. La modification des cellules immunologiques elles-mêmes peut également supprimer cette tolérance : la cellule modifiée ne reconnaitra plus les auto antigènes ; il en sera de même ds si elle a reçu des informations tronquées. Nous allons résumer rapidement ces différents mécanismes possibles, afin de tenter d'analyser les relations du vieillissement avec le système immunologique.

1) Mutations des cellules immunologiquement compétentes

Nous avons vu que les mutations cellulaires peuvent modifier les antigènes tissulaires. Mais il s'agit de phénomènes relativement restreints qui en Immunologie classique devraient aboutir au rejet de ces cellules (sauf s'il y a perte immunologique du contrôle homéostatique de la multiplication cellulaire (BURCH) ou perte d'antigènes). Seule la théorie de l'inhibition allogénique pourrait leur permettre de jouer un rôle dans l'auto immunisation du sujet âgé : la divergence des cellules limite le renouvellement tissulaire.

Mais les mutations cellulaires peuvent aussi bien porter sur les cellules immunologiquement compétentes elles-mêmes. Si l'on suit la théorie de BURNET (récemment reprécisée à ce sujet, BURNET 1965) ; on peut admettre qu'après une mutation cellulaire, un clone cellulaire jusque là interdit pourra réapparaître et être à l'origine d'une réactivité auto immune. Le nombre de mutations augmentant avec l'âge, la fréquence de ces phénomènes sera plus grande chez le vieillard.

Il est une affection qui réalise ce phénomène de façon quasi expérimentale : la leucémie lymphofde chronique : multiplication de

clones lymphocytaires malins, donc transformés et mutants. Au cours de cette affection, les phénomènes auto immuns sont particulièrement fréquents.

Si on multiplie les causes de mutation, par exemple par irradiation X on a un raccourcissement de la durée de vie de l'animal (SZILARD). L'inactivation et les agents alkylants semblent de même favoriser les complications auto immunes au cours des lymphocytoses malignes (LEWIS et R. SCHWARTZ).

2) Modifications des informations cellulaires codées

Le résultat le plus intime de la mutation, sera la modification des informations cellulaires codées reçues génétiquement par la cellule fille. On admet (MATHE, HAUROWITZ, BURNET) que la réponse immunologique est dépendante d'une modification du codage cellulaire sous l'influence de l'antigène.

Certains sujets peuvent donc avoir des possibilités de réponses différentes par suite d'une sensibilité accrue ou diminuée, héréditairement transmise : un tel exemple peut être rapproché des races de souris ayant une réactivité auto immune (BURNET) ; les souris N Z B développent une anémie hémolytique et des cellules L.E. de façon croissante avec l'âge.

3) Le renouvellement cellulaire

On admet que l'antigène reste présent en permanence dans les cellules immunes, ou qu'il induit de façon permanente un moule (1) de formation des anticorps dans certaines des cellules immunes présentes au moment de la stimulation antigénique et leurs descendantes (HAUROWITZ)

S'il n'y a pas de stimulation antigénique le nombre de ces cellules va diminuer. Le renouvellement cellulaire ne le favorisera

(1) ou le système d'information permettant la réponse secondaire

pas spécialement. Au contraire, de nouvelles cellules immunologiques se formeront qui ne posséderont ni l'antigène, ni son moule. Certaines de ces nouvelles cellules n'auront jamais connu l'antigène et seront donc capables de réagir avec lui de façon nouvelle, donc de rompre la tolérance (MITCHISON). Le renouvellement cellulaire peut également jouer un rôle si on admet une dissociation entre le nombre des lymphocytes et celui des antigènes cellulaires.

Avec l'âge la prolifération cellulaire diminue, comme le montrent les épreuves à la thymidine tritiée (LESHER). L'antigénicité peut diminuer pour certains auteurs (EISEN). La stimulation permanente par les antigènes bactériens peut elle maintenir active la prolifération lymphocytaire ? et créer ainsi une discordance entre le nombre de cellules lymphocytaires et la quantité d'auto antigènes ?

Les expériences de COLE tendent à montrer que la prolifération lymphocytaire est aussi diminuée par l'âge : si l'on injecte des cellules spléniques parentales jeunes C 57 L ou A à des hybrides (C 57 L x A) F_1 âgés d'un an il se produit une maladie secondaire greffe contre hôte mortelle que l'on ne voit pas chez l'animal F_1 de 10 à 15 semaines sauf après irradiation (non létale).

On peut en conclure que le potentiel prolifératif du tissu lymphoïde des souris âgées est diminué et que le remplacement des cellules lymphocytaires tuées par la réaction du greffon contre l'hôte est très retardée (COLE et GARVER).

De même COLE irradie des C 57 L x A/He) F_1 jeunes de façon subléthale (500 r) puis injecte des cellules spléniques isologues de donneurs jeunes ou âgés ; 40 jours après il injecte à l'ensemble de ces souris des cellules parentales A/He ; les souris qui ont été restaurées par des cellules spléniques isologues F_1 âgées n'ont de maladie homologue alors que celles qui ont été restaurées par des cellules jeunes survivent. Les cellules âgées n'ont donc pas proliféré suffisamment pour remplacer le capital lymphoïde des souris irradiées.

La diminution du renouvellement des cellules immunologiquement compétentes peut expliquer la diminution de l'ensemble des réactivités immunologiques chez le sujet âgé. STJERNSWARD a récemment démontré que chez l'animal âgé les cellules lymphatiques isolées avaient une réactivité normale. C'est donc probablement le nombre des immunocytes actifs qui est diminué avec l'âge.

4) le thymus

Le rôle du thymus sur la réponse immune et la tolérance a été brièvement envisagé (cf p 117) notamment d'après les réponses immunes après thymectomies à l'âge néonatal et adulte.

Avec le temps, l'involution thymique se poursuit, et chez le sujet âgé, on ne trouve que difficilement de petits reliquats thymiques à la vérification nécropsique.

Des modifications du thymus sont observées dans certaines maladies auto immunes expérimentales (Encephalomyélite, Maladie de l'adjuvant) : et spontanées animales (souris N Z B) ou humaines (Myasthénie) notamment la formation de follicules lymphoïdes. L'injection intra thymique de l'antigène producteur a un effet comparable.

Le thymus est-il un organe essentiel à la mémoire immunologique de la tolérance ? Sa disparition ou des lésions thymiques (en particulier virales (Van LOGHEM)) peuvent favoriser la survenue de phénomènes auto -immuns. La thymectomie des souris N Z B accélère la maladie auto immune héréditaire : la disparition du thymus diminue-t-elle simplement toutes les réponses immunologiques y compris celle de tolérance ?

5) La maturation cellulaire

Nous avons vu que la tolérance immunitaire est un phénomène immunologique actif s'accompagnant des mêmes modifications cellulaires à type de stimulation, qu'une réponse immunitaire de rejet

par hypersensibilité immédiate ou retardée.

VOISIN batit sur ces faits et sur le phénomène de facilitation immunologique une théorie particulièrement intéressante dans l'interprétation des phénomènes auto immuns du sujet âgé.

Un certain nombre de faits semblent démontrer que les cellules immunologiquement compétentes les moins matures c'est à dire les moins différenciées pouvaient être responsables de la réaction de facilitation et les plus matures c'est à dire les plus différenciées de la réaction de rejet.

Par exemple : pour PREHN les lymphocytes ganglionnaires matures sont surtout impliquées dans les réponses immunes cellulaires, les cellules spléniques peu différenciées par les réponses immunes humorales ;

- On trouve dans le sérum des animaux rendus tolérants envers une greffe par injection néonatale de cellules spléniques des anticorps dirigés à la fois contre les antigènes des lignées tolérées et tolérantes (VOISIN).

- L'état obtenu par la facilitation immunologique (non réponse à un antigène obtenue par injection à l'animal récepteur d'un sérum actif contre cet antigène) est indiscernable de l'état de tolérance.

- Les cellules sensibilisées différenciées sont tuées par contact avec l'antigène. L'apport continu de l'antigène agit sur des cellules de plus en plus immatures et finit par provoquer la tolérance (BRENT 1963).

Dans la théorie de VOISIN la tolérance serait un équilibre entre la réponse de rejet des cellules différenciées et le réponse de rejet des cellules immatures.

Au cours de la maturation de l'organisme, le nombre des cellules immatures va diminuer au profit de celui des cellules différenciées.

On pourra donc passer progressivement de l'état de facilitation à l'état de rejet au fur et à mesure de la maturation.

Chez l'adulte le phénomène de rejet sera donc la réponse immunologique dominante.

Chez le sujet âgé, la diminution de la prolifération cellulaire va diminuer essentiellement les formes cellulaires jeunes puis les formes matures. Les réponses d'hypersensibilité retardée étant également diminuées chez le sujet âgé.

Il est donc possible d'expliquer par ce mécanisme la diminution des réponses immunitaires avec l'âge, alors que des maladies ou des phénomènes auto-immuns peuvent encore survenir.

6) CONCLUSION : Le rôle du système immunologique dans les phénomènes auto-immuns du vieillissement

Les modifications antigéniques bien que fréquentes ne paraissent pas expliquer la totalité des phénomènes d'auto immunisation chez le sujet âgé ; une modification de la réactivité immunologique est également nécessaire.

Cette modification de la réactivité se fait dans le sens d'un affaiblissement des réponses, d'une diminution de la prolifération cellulaire. A côté de ce changement quantitatif, une modification qualitative : les cellules moins nombreuses, de renouvellement moins rapides, sont plus matures, plus différenciées et leur réponse se fera, bien qu'affaiblie dans le sens du rejet.

C- SUR QUELQUES FACTEURS NON SPÉCIFIQUES INTERVENANT
DANS LES PHÉNOMÈNES AUTO IMMUNS DU VIEILLISSEMENT

1) Le sexe

La prédominance des maladies avec auto anticorps dans le sexe féminin est bien connue : lupus érythémateux, thyroïdite, et polyarthrite rhumatoïde ont en particulier une très grande prépondérance féminine.

La survenue d'auto anticorps est beaucoup plus fréquente chez les femmes âgées que chez les hommes âgés. Nous voyons là une des difficultés principales pour attribuer le vieillissement à un phénomène auto immunitaire, puisque l'espérance de vie des femmes est considérablement supérieure à celle des hommes. Plusieurs explications ont été proposées à cette prédominance féminine.

: Le rôle du chromosome X et un mécanisme d'hérédité liée au sexe. Il n'y a pas de preuve acceptable d'une telle hypothèse.

: Le rôle des grossesses répétées qui immuniseraient la mère. Mais la fréquence des phénomènes auto immunitaires est identique chez les femmes sans enfants.

: Le rôle des menstruations mettant en contact périodiquement des tissus avec la circulation de la femme (DAMESHEK)

: Le rôle des hormones : la greffe de tissu ovarien rend plus facile la reprise de greffe de peau ultérieure (LINDER).

2) Le rôle des hormones paraît être une des voies d'étude possibles des phénomènes d'immunité et de tolérance.

a) Le rôle des hormones sexuelles est rendu apparent par la différence de fréquence des phénomènes auto immunitaires entre l'homme et la femme. Non seulement les oestrogènes peuvent jouer un rôle mais les progestatifs (PELNER).

b) Les hormones gonadotropes chorioniques jouent-elles un rôle direct ou indirect sur le mécanisme de l'anomalie qu'est la "viviparité" (ANDERSON) puisque la mère tolère le placenta constitué de cellules en partie allogènes et peut tolérer des cellules embryonnaires même en l'absence de barrière trophoblastique (ANDERSON). Les femmes atteintes de chorio-carcinome ont une tolérance accrue aux tissus de l'époux (MATHE et DAUSSET).

c) Les hormones gonadotropes hypophysaires ont peut-être un rôle considérable : la plupart des phénomènes auto-immuns, en particulier ceux qui sont étudiés ici, ne concernent-ils pas la femme après la ménopause. Mais c'est au contraire à partir de la ménopause que les courbes de mortalité varient selon le sexe et que la surmortalité masculine s'affirme et n'est plus seulement liée aux causes accidentelles ou toxiques (alcool)

d) Le rôle du cortisol est mieux connu

L'inhibition de la prolifération lymphocytaire qu'entraîne cette hormone est globale: sous l'influence de la charge en cortisol :

- le thymus s'atrophie
- les ganglions lymphatiques diminuent de volume
- une lymphopénie apparaît dans le sang circulant
- les réactions inflammatoires sont abolies ou supprimées
- les synthèses protéiques sont diminuées, donc la fabrication des anticorps.

Des conséquences immunologiques de l'action du cortisol dépendent nombre des indications et des inconvénients de l'usage thérapeutique de ses dérivés.

Ce rôle du cortisol aurait cependant tendance à diminuer avec l'âge puisque les sécrétions hormonales sont affaiblies.

e) La thyroïde : son métabolisme semble avoir une commande en partie immunologique (L.A.T.S.). La parenté embryologique et anatomique de la thyroïde avec le thymus est remarquable. L'acide aminé qui est à l'origine de l'hormone thyroïdienne, la tyrosine, se trouve être l'acide aminé sur lequel il est le plus facile de fixer des sites antigéniques hapténiques. L'immunogénicité des molécules protéiques paraît liée à leur richesse en tyrosine.

Dans le présent travail nous insistons sur les corrélations des anticorps antithyroglobulines avec les autres auto anticorps.

Il n'a cependant pas été mis en évidence d'action directe de cette hormone vis à vis du système immunologique.

f) Rappelons que le thymus semble agir sur la maturation des lymphocytes périphériques par l'intermédiaire d'une substance endocrine (MILLER) non encore isolée : un thymus placé en chambre millipore peut assurer la restauration immunologique d'un animal nouveau né et thymectomisé.

Les auto anticorps circulants et la place des phénomènes
auto immunitaires dans le vieillissement de l'organisme

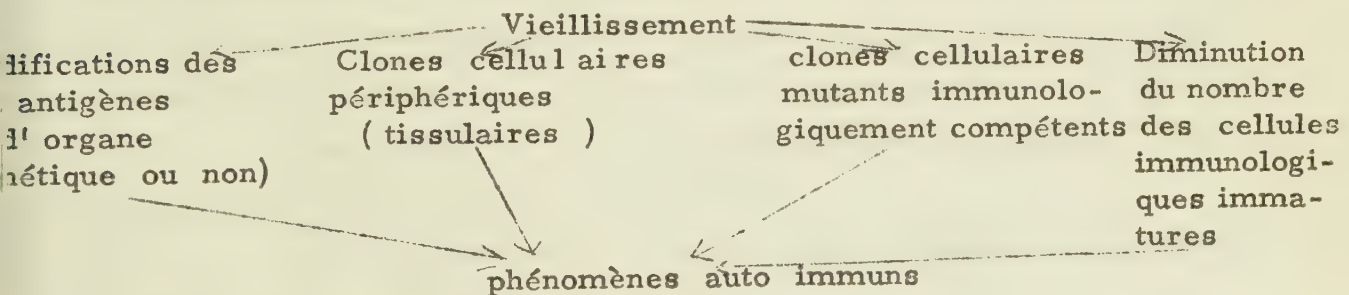
INTERPRETATIONS

1) Nous avons pu remarquer le nombre de théories expliquant la possibilité accrue des phénomènes auto-immuns chez les sujets âgés. Ces théories peuvent ne pas être considérées comme contradictoires mais convergentes vers ce double fait : l'augmentation de la fréquence des phénomènes auto immuns chez l'adulte âgé, alors que la réactivité immunologique paraît diminuée.

Le vieillissement de l'organisme a facilité nous l'avons vu la modification des antigènes tissulaires, la formation de clones cellulaires nouveaux dans les tissus, la libération d'antigènes masqués par lésions tissulaires ; les contacts avec des antigènes extérieurs se sont multipliés, certains antigènes ont une réaction croisée avec les auto antigènes.

Ces phénomènes seront d'autant plus facilement à l'origine de phénomènes auto immuns, malgré la diminution de la prolifération des cellules immunologiquement compétentes, qu'il se sera formé des clones cellulaires ayant perdu la mémoire immunologique de la tolérance naturelle, et que les cellules immatures seront plus rares.

On peut donc considérer que loin de s'opposer les deux grands groupes de mécanismes agissent en synergie dans la genèse de cette auto immunité, selon le schéma suivant :



é) Le deuxième problème est de reconnaître si le vieillissement a pour conséquences quelques phénomènes auto immuns, ou si comme le présentent certains (WALFORD) le vieillissement pourrait être en lui-même une maladie auto immunitaire.

Il n'a pas été jusqu'à présent démontré que les premières manifestations du vieillissement : diminution de la prolifération cellulaire (LESHAR, COLE) accumulation de cellules ayant perdu certains de leurs caractères après division mitotique (COMFORT, SZILARD) soient liés primitivement à un mécanisme auto immunitaire.

Par contre les modifications que le vieillissement apporte aux cellules périphériques tissulaires (agissant comme antigènes), ou aux cellules immunologiquement compétentes, vont créer les conditions de l'apparition d'une réactivité auto immunitaire. Nous avons vu les différents mécanismes. Cette réactivité auto immunitaire pourrait à son tour jouer sur la trophicité des tissus correspondants et accélérer le vieillissement en inhibant encore plus la croissance et la prolifération cellulaire. Encore convient-il de poser quelques réserves sur ces résultats et d'envisager brièvement quelles sont les conséquences possibles d'une telle réactivité auto immunitaire.

3) Le rôle des auto anticorps circulants chez le sujet âgé

Une action cytotoxique des auto anticorps est exceptionnelle pour les rares exemples d'anticorps ayant une activité cytotoxique in vitro, il n'y a pas de preuve qu'ils soient lytiques vis à vis de cellules saines. Seuls finalement les anticorps dirigés contre les éléments figurés du sang paraissant avoir un rôle pathogène clinique (anémies à auto anticorps) et certains anticorps anti globulines circulants (à l'origine de la formation des cryoglobulines : PEETCOM)

Nous avons vu que certaines lésions anatomiques (amylose) paraissent dues à un dépôt d'anticorps.

En dehors de ces cas, les auto anticorps sont rarement responsables de désordre pathologique.

- D'autres conceptions sur leur rôle sont donc nécessaires :

Il peut s'agir d'un simple phénomène contingent, la survenue d'auto anticorps circulants traduisant la lésion d'un organe, de façon passive. Cependant nous avons vu que toute lésion anatomique n'en-

traîne pas obligatoirement l'apparition d'un auto anticorps correspondant décelable.

Les auto anticorps, consécutifs à une lésion pathologique, pourraient assurer la clearance sanguine de la substance vis à vis de laquelle ils sont actifs. Cette substance normalement absente de la circulation, est libérée au cours d'une affection. L'auto anticorps secondairement développé permet de maintenir l'homéostasie, c'est à dire l'élimination plus rapide de ces substances par les polynucléaires et macrophages. Ce mécanisme serait très plausible pour les anticorps correspondant à des lésions ischémiques d'un organe par exemple.

- Les hypothèses de GRABAR vont plus loin. GRABAR pense que le rôle normal des globulines est de transporter les produits du catabolisme cellulaire. La teneur du sérum en globulines spécifiques de chaque organe serait faible et ne pourrait être décelée que par nos moyens actuels chez l'homme. Chez le lapin normal, il est en effet habituel de trouver des auto anticorps multiples (KIDD). Si par suite d'une agression ou d'une augmentation de catabolisme, la teneur en ces produits de catabolisme d'un organe s'élève, une augmentation des auto anticorps en résultera analogue à une réponse anamnétique secondaire telle qu'on la rencontre habituellement en Immunologie.

Un rôle trophique paraît pouvoir leur être aussi attribué (GRABAR 1957) les globulines pouvant avoir un rôle de transport de certains matériaux au site d'utilisation, de façon spécifique. L'exagération de ces phénomènes se traduirait par l'apparition d'auto anticorps circulants. Ceci ne serait donc pas un mécanisme de défense particulier, mais l'exagération d'un phénomène normal.

Ce rôle trophique paraît pouvoir s'exagérer dans certains cas pathologiques. La découverte récente d'une gamma globuline 7 S comme facteur stimulateur thyroïdien d'action prolongée ("long acting

thyroéo stimulating substance ") différent de la T S H, à l'origine d'état d'hyperthyroïdie, donne un relief accru à ce problème.

Le dernier rôle possible des auto anticorps paraît devoir être un rôle protecteur vis à vis des réactions d'hypersensibilité retardée. Nous avons vu le rôle facilitant des anticorps dans les réactions immunologiques des greffes et des tumeurs. L'existence d'anticorps circulants obtenus par une préimmunisation ou fournis de façon passive, modère ou supprime le phénomènes de rejet qui est normalement obtenu en leur absence. (VOISIN, KALISS, GORER). PATTERSON a étendu ce phénomène aux réactions d'hypersensibilité retardée auto immunes, par exemple les auto anticorps anti cerveau protègent certaines espèces animales de l'encéphalomyélite aiguë expérimentale.

Ces phénomènes a été généralisé récemment par ASHERSON et STONE sous le nom de déviation immunologique (immune déviation) La préimmunisation peut diminuer électivement les réactions d'hypersensibilité retardée. Cet auteur a démontré ce phénomène avec une série de substances antigéniques.

Quel rôle peut-on donc concevoir pour ces auto anticorps du sujet âgé ?

Une action chelatrice des produits de dégradation cellulaires expliquerait leur survenue chez les sujets jeunes atteints de certaines affections entraînant des lésions anatomiques d'un organe ; chez les sujets âgés, la fréquence des lésions inapparentes expliquerait leur élévation fréquente. S'il existe aussi une action trophique elle peut aussi expliquer leur survenue chez des sujets ayant une altération des tissus correspondants, et au moins un ralentissement de la multiplication cellulaire.

De telles hypothèses ont contre elles l'existence de corrélations entre divers auto anticorps contre des organes différents.

S'agit-il de lésions multiples, ou d'une hyperactivité propre à ces sujets. Une hypothèse plus audacieuse pourrait être faite en se basant sur les mécanismes de "déviation immunologique" et sur le fait que les femmes qui ont des auto anticorps circulants décelables beaucoup plus fréquemment que les hommes, ont une espérance de vie beaucoup plus longue : loin d'être pathogènes, les auto anticorps circulants protégeraient plus ou moins le malade contre une réaction d'hypersensibilité retardée, beaucoup plus toxique vis à vis de l'organe en cause. Mais cette hypothèse ne coïncide pas avec la fréquence plus grande des cancers chez les sujets de sexe masculin après 50 ans (cf page 103)

Enfin la survenue d'auto anticorps chez les sujets âgés est paradoxale, puisque la réactivité immunologique de ces sujets est diminuée vis à vis de tout antigène. De plus si on admet les hypothèses de VOISIN, les cellules sécrétant les anticorps seraient plus jeunes, moins différenciées que les cellules immunologiquement compétentes les plus matures, responsables du rejet (par hypersensibilité retardée) Faut-il admettre que les sujets âgés ayant des auto anticorps sont ceux qui ont pu ainsi éviter une maladie auto immune par hypersensibilité retardée, ou admettre que ces auto anticorps témoignent d'une réactivité immunologique conservée. Les sujets qui en seraient porteurs seraient donc mieux protégés contre les diverses agressions extérieures ? Il n'y a pas encore de preuve expérimentale de ces hypothèses

4) Rôle des cellules Immunologiquement compétentes et des réactions dites d'hypersensibilité retardée dans les phénomènes auto immunitaires du sujet âgé

Le rôle prédominant des phénomènes d'hypersensibilité cellulaire ou retardée dans les maladies auto immunes tissulaires a été largement démontré.

Dans les phénomènes immunitaires du vieillard, quelle est la place de ce type de réaction ?

Le sujet âgé va être frappé d'une diminution du renouvellement du tissu lymphatique et d'une diminution prédominant sur les cellules les moins matures. Le résultat va en être la diminution globale de la réactivité immunologique qui facilite une tolérance (HASEK). Cependant les mutations de cellules immunologiques vont pouvoir permettre l'apparition de réactivité auto immune (BURNET). Cette réactivité pourra se traduire soit par une hypersensibilité immédiate non pathogène, sauf pour les éléments figurés du sang, soit par une hypersensibilité retardée qui pourra être pathogène.

Les cellules immunologiquement compétentes jouent-elles un rôle plus large ? Ne reconnaissent-elles plus progressivement les antigènes de l'organisme ? et le vieillissement devient-il alors une maladie greffe contre hôte selon la Théorie de WALFORD les cellules immunologiques joueraient alors le rôle du greffon et les phénomènes seraient analogues à ceux d'un conflit d'histocompatibilité faible (cf p. 127) ?

Au contraire, le vieillissement des cellules immunologiquement compétentes va-t-il simplement diminuer leur rôle trophique et par suite causer ou accélérer le vieillissement du reste de l'organisme : CRADOCK a démontré que le développement rapide du foie restant

après hépatectomie partielle ne peut se faire qu'en utilisant le R N A fourni par les lymphocytes. En leur absence, il n'y a pas de régénération hépatique. S'ils sont lésés ou diminués, il paraît donc possible qu'il y ait des troubles du renouvellement cellulaire.

5) Rôle des tissus

L'immunologie subit un important renouvellement actuel qui risque de modifier les conceptions les mieux établies jusqu'à présent.

Entre l'action d'un lymphocyte immun et d'un lymphocyte non immunisé, la différence est plus quantitative que qualitative (L. THOMAS).

Bien plus nous avons vu (cf p. 120), que les phénomènes de reconnaissance et de rejet ou tout au moins d'inhibition ne sont pas le propre du tissu immunologiquement compétent spécialisé : ils sont communs à tous les tissus : n'importe quelle catégorie de cellules hépatiques (HELLSTROM) fibroblastiques (MOLLER) peut inhiber la croissance de cellules ayant des antigènes de membrane différents, c'est à dire qu'elle ne reconnaît pas comme identiques (préférence syngénique alias inhibition allogénique).

Il est tentant de déduire de ces travaux récents une nouvelle hypothèse : la multiplication avec l'âge des mutations cellulaires entraîne la formation de clones cellulaires qui vont désormais ne plus reconnaître le tissu voisin et ne pas en être reconnu par suite d'une modification antigénique : celle-ci peut être suffisamment faible pour ne pas entraver la fonction de la cellule en cause. Il pourrait donc y avoir inhibition allogénique entre des cellules d'un même organisme. Le résultat en serait une diminution de la vitesse de renouvellement cellulaire, c'est à dire un vieillissement (cf p120) L'hypothèse de WALFORD peut être formulée selon cette variante.

EN RESUME

De ces nombreuses interprétations possibles il paraît aléatoire de tirer une conclusion formelle.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la survenue des auto anticorps circulants chez les sujets âgés, nous l'avons vu ; ils peuvent avoir plusieurs rôles qui ne s'opposent pas forcément.

Le phénomène qui paraît le mieux établi est l'absence de rôle pathologique propre.

Le rôle de clearance de métabolites cellulaires ou de cellules altérées semble assez probable

L'antagonisme entre hypersensibilité humorale et cellulaire, cadre bien avec la diminution de la réactivité immunologique du sujet âgé. L'hypersensibilité cellulaire serait la plus altérée par l'âge.

Les interprétations physiopathologiques inversées, attribuant au vieillissement une cause immunologique restent purement hypothétique. Le rôle des auto -anticorps circulants n'est pas éclairci. Ils pourraient jouer un rôle inhibiteur analogue à l'immunodéviati on ou à la facilitation immunologique. Dans ce cas, le raisonnement paradoxal suivant pourrait être fait: non seulement les auto anticorps circulants des sujets âgés ne causent ni phénomène pathologique, ni aggravation du vieillissement mais peut-être protègent-ils, dans une certaine mesure les organes correspondants de ce vieillissement ou témoignent-ils de la conservation d'une certaine réactivité immunologique? Ainsi pourrait être expliquée dans une certaine mesure la coïncidence de leur fréquence élevée chez la femme et de la plus longue survie féminine.

Les corrélations décrites entre les anticorps thyroïdiens et d'autres auto anticorps n'ont pas encore trouvé d'explication.

CONCLUSIONS

=====

Des travaux récents ont révélé la fréquence de certains phénomènes auto-immuns chez les sujets âgés, plus particulièrement chez les femmes âgées. Certaines de ces publications étudiant un ou deux auto-anticorps de façon systématique ; d'autres comparent les résultats de malades atteints d'affections s'accompagnant de phénomène auto-immuns à ceux des sujets sains de même âge.

Dans cette étude nous avons tenté d'étudier plusieurs auto-anticorps de façon comparative dans un nombre de cas relativement élevé. Tous nos résultats sont établis sur au moins 200 sérums, certains sur plus de 600. La population étudiée est celle d'une communauté de femmes âgées : l'Hospice d'IVRY (Dr J. VIGNALOU Pr Ag. P. BERTHAUX). Tous les individus dont proviennent les sérums étudiés ont été examinés cliniquement et si nécessaire des explorations biologiques ont été faites (notamment thyroïdiennes). Les nombreuses affections qui sont connues chez tout sujet âgé ou non, pour pouvoir s'accompagner de phénomènes auto-immuns, ont été volontairement exclues, à l'exception du diabète. Tous les sérums correspondant à des sujets de plus de 60 ans.

Cinq auto-anticorps sériques ont été étudiés au Laboratoire de Pathologie Expérimentale de la Faculté de Médecine de PARIS (Pr F.P. MERKLEN, Pr Agrégé P. BERTHAUX).

- anticorps anti thyroglobuline
- anticorps anti-cytoplasme thyroïdien
- anticorps anti-nucléaires
- anticorps anti-muqueuse gastrique
- anticorps anti-globulines (facteur rhumatoïde)

Le taux des gamma-globulines circulantes a été apprécié par électrophorèse sur papier (Laboratoire de la Pharmacie de l'Hopital d'IVRY : Mr HENRY).

Les résultats observés sont comparables aux données de la littérature, compte tenu des différentes techniques :

- antithyroglobuline : 19 % (sur 53 sérums)
- anticytoplasme thyroïdien (sur 200 sérums)
 - 42 % chez les sujets antithyroglobuline positifs
 - 6 % chez les sujets antithyroglobuline négatifs
- facteur rhumatoïde : 13,3 % (sur 635 sérums)
- facteur anti-nucléaire (sur 200 sérums)
 - 13 % chez les sujets antithyroglobuline positifs
 - 8 % chez les sujets antithyroglobuline négatifs
 - 10,5 % rapporté au total
- anticorps anti-muqueuse gastrique (sur 200 sérums)
 - 11 % chez les sujets antithyroglobuline positifs
 - 3 % chez les sujets antithyroglobulin négatifs
 - 5,6 rapporté au total

Il nous a paru utile de rechercher si des corrélations existaient entre les divers auto-anticorps étudiés. De telles corrélations ont en effet été décrites chez des sujets porteurs d'affections entraînant une réactivité auto-immune : ces sujets peuvent avoir des auto-anticorps non seulement pour un organe malade, mais vis à vis d'autres organes apparemment sains (affections thyroïdiennes, Bierner gastrites, myasthénie)

De telles corrélations n'ont pas été étudiées jusqu'ici chez des sujets âgés cliniquement indemnes, mais ayant une réactivité auto-immune. L'importance théorique de ces corrélations serait grande, car elle permettrait de penser que pour entraîner des phénomènes auto immuns, non seulement une lésion anatomique d'un ou plusieurs organes serait nécessaire, mais aussi une modification

des cellules immunologiquement compétentes qui deviennent capables de réagir avec des auto -antigènes.

Le présent travail met en évidence des corrélations

- entre antithyroglobuline et facteur rhumatoïde
- entre antithyroglobuline et anti-muqueuse gastrique
- et bien sûr entre antithyroglobuline et anti-cytoplasme thyroïdien.

Par contre, il n'a pas été trouvé de corrélation

- entre antithyroglobuline et facteur antinucléaire
- entre facteur rhumatoïde et facteur antinucléaire
- entre facteur rhumatoïde et anti-muqueuse gastrique

La fréquence non négligeable de positivités aux immunes multiples, dans les systèmes étudiés par le présent travail, ne concerne donc que les sérums contenant des anticorps antithyroglobuline

*

*

*

Vu le Président de Thèse

Professeur Felix-Pierre MERKLEN

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

limitée aux auteurs cités

- 1 - ABBOT C.P., De WITT C.W., O CRECH
The transplanted rat heart : histologic and electro cardiographic changes
Transplantation 3 : 432 (1965)
- 2- ABELS J., BOUMA W., JANSZ A., WOLORING M.,
Experiments on the intrinsic factor antibody in serum from patients with pernicious anaemia
J. Lab. Clin. Med. 61; 893(1963)
- 3- ADAMS D.D
J. Clin. Endoc. 18 699 (1958) et 21.799 (1961)
- 4- AISENBERG A., WILKES B.
Immunologic stratus of thymectomized adult rats
J. of Immunol. 93 : 75 (1964)
- 5- ALEXANDER W., BREMNER J., DUTHIE J.
Incidence of the antinuclear factor in human sera
Ann. Rhum. Dis. 19 : 338 (1960)
- 6- ALPEN
Communication personnelle
- 7- ANDERSON J.M., BENIRSCHKE K.
Maternal tolerance of foetal tissue
Brit. Med. j. (1964) I: 1534
- 8- ANDERSON J., GRAY K., MIDDLETON D., YOUNG J.
Auto immunity and thyrotoxicosis
Brit. Med. J. (1964) II : 1630
- 9- ARNON E., VARGUES R., LECHEVALLIER P.
La réaction au latex. Application à l'étude de 1150 sérums
Presse Med. 69: 54(1961)
- 10- ASHERSON G. L.
Experimental production of auto antibody to gut antigens
Proc. Roy. Soc. Med. 57 : 813 (1964)

11- ASHERSON G. L.

Antibodies against nuclear and cytoplasmic cell constituents in systemic lupus erythematosus and other diseases

Brit. J. Exper. Pathol. 40 : 209 (1959)

12- ASHERSON G.E., STONE S.H.

Selectiv and specific inhibition of 24 hours skin reactions : I immune deviation. Description of the phenomenon and the effect of splenectomy

Immunology 9: 205(1965)

13- ASSEM E., TROTTER W., BELYAVIN G.

Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in the serum of normal adults

Immunology 9: 21(1965)

14- BAER M., BOWSER R.

Antibody production and development of contact skin sensitivity in guinea pigs of various ages.

Science 140: 1211, (1963)

15- BAILEY J.M., BRIGHT R., TOMAR R.

Immunisation with a synthetic cholesterol ester antigen and induced atherosclerosis in rabbits

Nature 201 : 407, (1964)

16- BALFOUR B., DONIACH D., ROITT I., COUCHMAN K.

Fluorescent antibodies studies in human thyroiditis

Lancet 1961: I -648

17- BALFOUR B., DONIACH D., ROITT I., COUCHMAN K.

Fluorescent antibody studies in human thyroiditis : auto antibodies to an antigen of the thyroid colloid, distinct from thyroglobulin

Brit. J. Exper. Path. : 42, 307(1961)

18- BALL J., LAWRENCE J.S.

Epidemiology of the sheep cell agglutination test

Ann. Rhumat. Dis. 20: 235(1961)

19- BARBARA L., CAVALLI G., CAVASINI J.

Aspetti morfo funzionale del pancreas esocrino nella senescenza

Arch. Pat. Clin. Med. 37: 53 (1960)

20- BARDAWIL W., TOY B., GALINS N.

Hypersensitivity to histone induced experimentaly in rabbits.

Lancet 1958: I : 888

11- ALLEN, G. L.

Antibodies against nuclear and cytoplasmic cell components in systemic lupus erythematosus and other diseases
Brit. J. Exper. Pathol. 40 : 209 (1959)

12- ALLEN, G. L., STONE, S. L.

Defective and specific inhibition of 24 hours skin reactions: I
immune deviation. Description of the phenomenon and the
effect of splenectomy

Immunology 9 : 219 (1962)

13- BART, M., POWERS, R.

Antibody production and development of contact skin sensitivity
in guinea pigs of various ages.

14- BART, M., POWERS, R., TOLMAN, R.

Immunization with a synthetic cholesterol ester antigen and induction
of atherosclerosis in rabbits
Lancet 1961 : 407 (1961)

15- BARTON, R., DONACH, L., WELCH, I., COLEMAN, J.

Fluorescent antibody studies in human thyroiditis
Lancet 1961 : 1-3 (1961)

16- BARTON, R., DONACH, L., WELCH, I., COLEMAN, J.

Fluorescent antibody studies in human thyroiditis: auto antibodies
to an antigen of the thyroid colloid, distinct from thyroglobulin
Brit. J. Exper. Pathol. 42 : 307 (1961)

17- BARTON, R., LATIMER, J. C.

Epithelioid cells in sheep cell sensitization test

Lancet 1961 : 1-3 (1961)

18- BARTON, R., LATIMER, J. C.

Aspetti morfologici funzionali del pancreas esocrina nelle neoplasie
Arch. Ital. Chir. Med. 37 : 53 (1963)

19- BARDACH, V., TOY, B., GALL, M.

Hypersensitivity to histone induced experimentally in rabbits
Lancet 1958 : 1 : 683

- 21- BARNETT E.V., CONDONI J., LEDDY J., VAUGHAN J.
Gamma II, Gamma I A, Gamma I M antinuclear factors in human sera
J. Clin. Invest. 43. 1104(1964)
- 22- BARNETT E.V., DUMONDE D., GLYNN L.
Induction of auto immunity to adrenal gland.
Immunology 6, 382 (1963)
- 23- BARNETT E.V., VAUGHAN J.
Antinuclear factors in rabbit sera
Ped. Proc. Avril 1965
- 24- BATCHELOR J.R., BOYSE E.A., GORER P.
Synergic action between isoantibody and immune cells in graft rejection
Transpl. Bull. 26 : 449(1960)
- 25- BAUM
Autosensitization by sperm in guinea pig
Immunology 4 : 95(1961)
- 26- BAUR S., ROITT I., DONLACH D.
Characterization of the human gastric parietal cell auto antigen
Immunology 8: 62 (1965)
- 27- BECK J.S.
Partial identification of the speckled nuclear antigen
Lancet 1961- I- 241
- 28- BECK J.S.
Variations in the morphological patterns of auto immune nuclear fluorescence.
Lancet 1961 I . 1203
- 29- BERAT MULLER C.N.
La maladie de Horton
Gazette Med. Fevrier 1962
- 30- BEREGI E., SIMON J., FOLDES I.
Bits and rats of differents ages
Symp. Exp. geront.; Bale 1964 in Exc. Med. 1965
- 31- BERGER E.
Allergic pathogenesis of coeliac disease with studies of the splitting up of pathogenic antigens by enzymes.
Bibli. Pediat. Suppl. 67 : I (1958)

- 31- BARNETT E.V., CONDOM J., LEDDY J., VAUGHAN J.
Gamma II, Gamma I A, Gamma I M antinuclear factors in human sera
J. Clin. Invest. 43: 1104 (1964)
- 32- BARNETT E.V., DUNN J., GLYNN J.
Induction of auto immunity to adrenal gland.
Immunology 6: 388 (1963)
- 33- BARNETT E.V., VAUGHAN J.
Antinuclear factors in rabbit sera
Lab. Invest. April 1965
- 34- BARNETT E.V., VAUGHAN J.
Synergic action between isonitrobenzene and immune cells in graft
Transpl. Bull. 26: 442 (1960)
- 35- BARNETT E.V.
Antisensitization by sperm in guinea pig
Immunology 4: 95 (1961)
- 36- BARNETT E.V., ROY J., TOWNSEND J.
Gastric acid secretion of the human gastric parietal cell auto antigen
Immunology 8: 62 (1965)
- 37- BARNETT E.V.
Partial identification of the specified nuclear antigen
Lancet 1961- I- 104
- 38- BARNETT E.V.
Variations in the morphological patterns of auto immune nuclear
Lancet 1961- I- 104
- 39- BARNETT E.V., GLYNN J.
The nuclear antigen
Gazette Med. Assoc. 1965
- 40- BARNETT E.V., SIMON J., TOWNSEND J.
Rise and rate of difference ages
Symp. Expt. Genet. 1964 in Expt. Med. 1965
- 41- BARNETT E.V.
Allergic pathogenesis of coeliac disease with studies of the split-
ting up of pathogenic antigens by enzymes.
Brit. Med. J. 1 (1968)

- 32- BERNARD J., MATHE G., ISRAEL J., CHASSIGNEUX J.
Etudes cliniques et biologiques sur le syndrome de Schönlein
Henoch
Presse Med. 65: 759 (1957)
- 33- BEUTHER E., WITEBSKY E.
Studies on organ specificity : XV: immunohistologic evaluation
of reactions produced by thyroid auto antibodies
J. Immunol. 91 : 204 (1963)
- 34- BILLINGHAM R., BRENT L., MEDAWAR P.
Actively acquired tolerance
Nature 172: 603(1953)
- 35- BJORCKUND A.
Testing in vitro of lymphoid cells from rats with experimental
immune thyroiditis
Lab. Invest. 13 : 120 (1964)
- 36- BLUMBERG B., BLOCH E., BLACK R., DOTTER L. C.
A study of the prevalence of arthritis in Alaskan Eskimos
Arth. de Rhumat. 4: 325(1961)
- 37- BLUMENTHAL M., BERNIS A., OWENS C.
Insulin antibodies
Lancet 1963 II. 783
- 38- BOZICEVICH J., NASOU J., KAYHOE D.
Desoxyribonucleic acid bentonite flocculation test for lupus ery-
thematosus
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103 : 636(1960)
- 39- BRENT L., GOWLAND G.
Induction of tolerance in immunologically competent mice
Nature 196: 1298 (1962)
- 40- BRENT L.
Induction of tolerance of skin homografts in immunologically com-
petent mice.
Grefte et auto immunité Hermann Edit. Paris 1965
- 41- BRENT L., MEDAWAR P.
Quantitative studies on tissue transplantation immunity : V the role
of antiserum in enhancement and desensitization
Proc. Roy. Soc. 155: 392(1961)
- 42- BROBERGER C., PERLMANN P.
Autoantibodies in human ulcerative colitis
J. Exp. Med. 110. 657(1959)

82- BERNARD, E., MATTHEWS, J., GRANTHAM, J.
"Studies on the pathogenesis of the syndrome of Schönlein-Henoch"

Lancet, 1952, 2, 752 (1952)

83- BERNARD, E., WITKOWSKY, J.
"Studies on organ specificity: IV: immunohistologic evaluation of reactions produced by various autoantibodies"
J. Immunol., 1952, 64, 193

84- BERNARD, E., WITKOWSKY, J., GRANTHAM, J.
"Studies on the pathogenesis of the syndrome of Schönlein-Henoch: I. Clinical and laboratory studies"
Lancet, 1952, 2, 752 (1952)

85- BERNARD, E.
"Testing in vitro of lymphoid cells from rats with experimental immune thyroiditis"
J. Nat. Cancer Inst., 1952, 15, 129 (1952)

86- BLUTHMAN, R., BLOOM, A., FLEISS, A., DOTTEN, J. C.
"A study of the pathogenesis of arthritis in Alaskan Eskimos"
J. Nat. Cancer Inst., 1952, 15, 129 (1952)

87- BLUTHMAN, R., BLOOM, A., FLEISS, A., DOTTEN, J. C.
"Studies on the pathogenesis of arthritis in Alaskan Eskimos: I. Clinical and laboratory studies"
Lancet, 1952, 2, 752 (1952)

88- BLUTHMAN, R., BLOOM, A., FLEISS, A., DOTTEN, J. C.
"Studies on the pathogenesis of arthritis in Alaskan Eskimos: II. Pathologic studies"
Lancet, 1952, 2, 752 (1952)

89- BLUTHMAN, R., BLOOM, A., FLEISS, A., DOTTEN, J. C.
"Studies on the pathogenesis of arthritis in Alaskan Eskimos: III. Pathologic studies"
Lancet, 1952, 2, 752 (1952)

Induction of tolerance of skin homografts in immunologically competent mice

Quantitative studies of tissue transference after immunity: V. The role of antibodies in acceptance and rejection

J. Nat. Cancer Inst., 1952, 15, 129 (1952)

Antibodies in human ulcerative colitis

- 43- BROOKE M.S.
Decreased susceptibility to immunological paralysis with increased age
Transplantation III : 478(1965)
- 44- BUREY G., BERR G.
The latex fixation test in rheumatoid arthritis
Lancet 1958 II: 1157
- 45- BURCH P.
Carcinogenesis and Cancer prevention
Nature 197: 1145(1963)
- 46- BURCH P., ROWELL
Menarche and Menopause
Lancet 1963 II 784
- 47- BURGIO G., SEVERI F.
Autoemagglutination da liquido di bolla
Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 39: 1987(1963)
- 48- BURI J.F.
Serologie Rhumatismale
Rev. Prat. XV: 367(1965)
- 49- BURNET M.F.
The clonal selection theory of acquired immunity
Cambridge univ. Press. Londres 1959
- 50- BURNET M.F.
Somatic mutation and chronic disease
Brit. Med. J. 1965-I- 338
- 51- BURNET M.F. HOLMES M.C.
Genetic investigations of auto immune disease in mice
Nature 207: 368(1965)
- 52- BURTIN Von KLEIST S., RAPP W., LOISILLIER F., BONATTI A., GRABAR P.
Auto anticorps chez les cancéreux
Presse Med. 73 : 2599 (1965)
- 53- BUTLER V.P. et coll.
Purine specific antibodies whic react with desoxyribonucleic acid
Proc. Nat. Ac. Sci. 48 : 1597(1962)
- 54- CASANO A., FAIELLA A.
Auto immunisation and unmasking of antigens
Bibli. Haenat. 19: 318(1964)

- 55- CASANO A.
Auto immunizzazione e " emascheramento " di auto antigeni
in Fondamenti biologici et clinici delle malattie autoimmuni
p. 140- Turin 1963
- 56- CANNARATA R., JENSEN W., RODWAR S.
Association of systemic rhumatic disease and malignant lymphome
Clin. Res. 9: 329(1961)
- 57- CANNAT A., SELIGMAN M.
Les anticorps antinucleaires décelés par immunofluorescence et
par d'autres méthodes immunologiques
Sem. Hop. Paris 41: 1090(1965)
- 58- CARLSON A., HOELZEL F.
Apparent prolongation of life spars of rats by intermittent fasting
J. Nutrit. 31: 363(1946)
- 59- CASPARY E., GUBBAY S., STERN G.
Circulating antibodies in polymyositis and other muscles wasting
disorders
Lancet 1964 I: 941
- 60- CENTENO E., SHULMAN S., MILGROM F., WITEBSKY E.
Immunological studies on adrenal glands : VI the multiple nature
of the rabbit adrenal auto antigens
Immunology 8: 160(1965)
- 61- CEPELLINI R., LARDY M.
Suppression of blood group agglutinability of human erythrocytis
by certain bacterial polysaccharides
J. Exper. Med. 117: 321, (1963)
- 62- CEPELLINI R., POLLI E., CELADA F.
A DNA reacting factor of a patient with lupus erythæratosus
diffusus
J. Exp. Med. 109: 97(1959)
- 63- CHETTY M.P. WATSCH K.C.
Antibody like activity in diabetic and normal serum measured by
complement consumption
Lancet I: 67(1965)
- 64- CHRISITIAN C., MENDEZ BUJAN R., LARSON D.
Latex agglutination test for disseminates lupus erythematosus
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98: 820(1958)

Two immunizations "di auto antigeni
in Fondamenti biologici et clinici delle malattie autoimmuni
p. 140 - Torino 1952

56- CANNARATA R., JENSEN V., BODWAR S.
Association of systemic rheumatic disease and malignant lymphoma
Glia Med. 2 (1952)

57- CANNAT A., SEIGMAN M.
Les anticorps antinucleaires décelés par immunofluorescence et
par diffusion immunoélectrophorétique
Sém. Hop. Paris 41: 1090 (1955)

58- CARLSON A., HOLMSTEDT E.
Apparent prolongation of life spans of rats by intermittent fasting
J. Nutrition 31: 383 (1956)

59- CARLSON A., HOLMSTEDT E.
Circulating antibodies in polymyositis and other muscles wasting
disorders
Lancet 1964 II: 941

60- CANTINO E., SHULMAN C., FERGUSON F., WITKINS E.
Immunological studies on adrenal glands: VI the multiple nature
of the rabbit adrenal auto antigens
Immunology 8: 150 (1955)

61- CAPPILLI R., LARLEY M.
Suppression of blood group agglutination of human erythrocytes
by certain bacterial polysaccharides
J. Exper. Med. 117: 381 (1963)

62- CAPPILLI R., LARLEY M., KAPLAN E.
A DNA reacting fraction of a patient with lupus erythematosus
J. Exp. Med. 117: 381 (1963)

63- CHATTY D. P., ATTORNI M. C.
Antibody titer activity in the eye and normal serum measured by
Lancet II 57 (1958)

64- CHUBBIAL C., LITTON J. M., LIA J. H. D.
Antigen agglutination test for disseminated lupus erythematosus

- 65- CHUDOMEL V., JESKOVA Z.
Determination of antibodies to kidney tissue. The complement consumption test.
Lancet I : 965(1961)
- 66- CINADER B.
Dependence of antibody responses on structure and polymorphism of autologous macromolecules
Brit. Med. J. 19 : 219(1963)
- 67- CIUCIA A., JUCOVSKI V.
Early ageing in the endemic goitre areas
Symp. Exp. Geront. Bale 1964
- 68- CLAMAN H.N.
Tolerance to a protein antigen in adult mice and the effect of non specific factors
J. Immunol. 91: 833(1963)
- 69- COGHILL M., DONIACH D., ROITT I., MOLLIN D., WILLIAMS W.
Auto antibodies in simple atrophic gastritis
Gut. 6: 48(1965)
- 70- COLE L.J.
Ageing at the cellular level: Differential effect of transplanted isogenic lymphoid cells from old versus young mice
Gerontologia 6 : 36, (1962)
- 71- COLE L.J., GARVER R.M.
Studies on the mechanism of secondary disease. The parental F1 hybrid radiation chimera
Radiation Res. 12: 398(1960)
- 72- COLOVER J., GLYNN L.
Experimental iso immune adrenalitis
Immunology I : 172(1958)
- 73- COMFORT A.
Mutation auto immunity and ageing
Lancet II : 138(1963)
- 74- COMFORT A.
Position of fundamental age studies
Am. Heart J. 62: 293(1961)

- 65- CHUBIN V., IMRE V.
Termination of antibodies to kidney tissue. The complement
Lancet I : 965(1961)
- 66- CHAIER R.
Dependence of antibody response on structure and polymorphism
of antigenic macromolecules
Brit. Med. J. 1 : 215(1963)
- 67- CUCIA A., LUCOVICH V.
Early ageing in the endocrine goitre areas
Genet. Eng. Czech. Rep. 1964
- 68- CLARK H.M.
Tolerance to a protein antigen in adult mice and the effect of non
specific factors
J. Immunol. 91 : 623(1963)
- 69- COCHILL M., DONACH I., ROITT I., MOLLIN D., WILLIAMS W.
Auto antibodies in atrophic gastritis
Gut. 6 : 48(1965)
- 70- COLE L.J.
Ageing at the cellular level: Differential effect of transplanted iso-
genic lymphoid cells from old versus young mice
Gerontology 6 : 35 (1965)
- 71- COLE L.J., SARVET R.W.
Studies on the mechanism of secondary disease. The parental F1
hybrid radiation chimera
Health and the Environment
- 72- COLVER I., GAYN L.
Experimental iso immune arthritis
Immunology I : 172(1965)
- 73- COMFORT A.
Mutation auto immunity and ageing
Lancet II : 138(1963)
- 74- COMFORT A.
Position of fundamental age studies
Brit. Med. J. 1 : 11(1964)

75- COONS

Tolerance and persistance of antigen
in Tolerance acquise et tolérance naturelle à l'égard de
substances antigéniquement définies

CNRS p 121 Paris 1963

76- COSTE F., DELBARRE F., BASSET G.

Intérêt de la réaction de Waaler Rose dans les affections
rhumatismales

Rev. Rhum. 24 : 429 (1957)

77- COTRAN R.S.

Retrograde proteus pyelonephritis in rats
Localisation of antigen and antibody in treated sterils pyelo
nephritis kidneys

J. Exper. Med. 117 : 819 (1963)

78- CRADOCK C.

Thymus and immunobiology- GOOD ed. (1963)

79- CRUICKSHANK B.

The role of auto antibodies in human glomerulo nephritis
Is int. Symp. on Immuno Pathology p 98
Schwabe Bale 1959

80- CRUICKSHANK B.

The role of auto antibodies in anaphylactoid purpura
Immunology 2 : 123 (1959)

81- DAGG J., GOLDBERG A., A DERSON J., BECK J., GRAY K.

Auto immunity in Iron deficiency anaemia

Brit. Med. J. I 1349 (1964)

82- DAMESHEK W.

Arch. Int. Med. 106 : 162 (1966)

83- DAMESHEK W., WITEBSKY, MILGROM F.

Auto immunity Experimental and clinical aspects

Ann. N.Y. Acad. Sci. 124 I (1963)

84- DAMESHEK W.

Recent studies in auto immunity

Acta Haemat. 31: 187(1964)

Tolerance and persistence of antigen
in tolerance acquired et tolérance naturelle à l'égard de
substances antigéniquement définies
CNS p 121 Paris 1963

76-00000 F., DELPARE, E., BASSET G.
Intérêt de la réaction de "Asler-Ross" dans les affections
Auto-immunes.
Rev. Immun. 24 : 429 (1967)

77-00000 A. S.
Nephrotic syndrome protein pyelonephritis in rats
localization of antigen and antibody in treated sterile pyelo
nephritis kidneys
J. Urol. Med. 117 : 412 (1963)

78-00000 C.
Thymus and immunology - GOOD ed. (1963)

79-00000 E.
The role of auto antibodies in human glomerular nephritis
Is it systemic or immune pathology? p 29

80-00000 E.
The role of auto antibodies in nephritic and purpura
Immunology 2 : 123 (1967)

81-00000 J., GOLDFINGER, A., A. BENSON, J., KROG, J., GRAY, J.
Auto immunity in neonatal diabetes
Brit. Med. J. 1 : 1242 (1964)

82-00000 W.
Arch. Int. Med. 106 : 181 (1960)

83-00000 J., WILKINSON, J. H. L.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 124 : 1 (1963)

84-00000 J.
Recent studies in auto immunity

- 85- DAVIES A., LAUFER A., GERY I., ROSENHAMM E.
Organ specificity of the heart
Arch. of Pathol. 78: 369(1964)
- 86- DAUSSET J., COLOMBANI J.
Réactions immunologiques au cours du purpura thrombopénique
idiopathique
Sem. Hop. Paris 40: 387(1964)
- 87- DAUSSET J., CONTU L.
A case of haemolytic anaemia due to phenacetine allergy
Vox sang 9: 599(1964)
- 88- De BOER W.G., NAIRN R., MAXWELL A.
Pernicious anaemia auto antibody to gastric parietal
cells immunofluorescent test with rat stomach
J. Clin. Pathol. 18: 456(1965)
- 89- DECOURT J., EYQUEM A., SAVOIE J., CALMETTES C.
Les phénomènes d'autoimmunisation en pathologie thyroïdienne
Sem. Hop. Paris 40: 1851 (1964)
- 90- DEICKER M., HOLMANN M., KUNKEL M., OVARY Z.
Passive cutaneous anaphylaxis reactions with a systemic lupus
erythematosus serum factor and isolated DNA
J. Immunol. 84-106(1960)
- 91- De JAGER H., STAM F.
Pathology and histo chemistry of amyloidosis in old age
Gerontologia 6: 19(1962)
- 92- DENOIX F., FEINGOLD J.
Cancer et longévité
Rev. Frat. 16: 1057(1966)
- 93- DERYCKE C., FINE J., DOFFA
Dysglobulinemies essentielles chez les sujets âgés
N R F Hematol. 5: 729(1965)
- 94- DIVRY
Etude histo chimique des plaques séniles
J. Neurol. Psych. 27: 643(1927)
- 95- DIXON F.J., MAURER P.H.
Immunologic unresponsiveness induced by protein antigens
J. Exper. Med. 101: 295(1955)

1. Neural Tissue. 27: 683 (1957)
Etude histochimique des plaques sclérotiques

94- RIVY

1. Neural Tissue. 2: 72 (1965)
Psychomotoric changes in the aged

93- DEBYNE C., FINE L., BOYER A.

1. Exp. Med. 10: 107 (1960)
Cancer et longévité

92- FINKEL F., KENNEDY J.

1. Gerontology 6: 1 (1960)
Pathology and histochemistry of amyloidosis in old age

91- DE JAGER H., STAM E.

1. Immunol. 24: 106 (1960)
Erythematous serum factor and isolated DTA

90- BECKER M., HOLLMANN M., KUNDEL W., GAVAY E.
Passive cutaneous anaphylaxis reactions with a systemic lupus erythematosus serum factor and isolated DTA

1. Exp. Med. 10: 107 (1960)
Les phénomènes d'autoimmunité en pathologie thyroïdienne

89- DECOUET J., EYCHENNE A., GAVAY E., CALMETTES C.

1. Clin. Pathol. 14: 156 (1965)
Cellular immunofluorescent test with rat stomach

88- DE BOER W.G., VALKEN A., HANVELL A.
Peritoneal anaphylaxis and antibody to gastric parietal cells

1. Exp. Med. 10: 107 (1960)
A case of hemolytic anemia due to phenacetin allergy

87- DAUSSET J., COHEN J.

1. Sem. Hop. Paris 40: 387 (1964)
Idiogénique

86- DAUSSET J., COHEN J.
Réactions immunologiques au cours du purpura thrombocytaire

1. Arch. Pathol. 70: 389 (1964)
Organ specificity of the host

85- LARIVIERE A., LARIVIERE A., LARIVIERE A., ROSENBERG A.

- 96- DOERKEN E.
Histologische Untersuchungen bei serum Pferdern mit besonderen
Berücksichtigung der amyloid ablagerungen
Virchows Arch. 286: 487(1932)
- 97- DOLL R.
Age differences in susceptibility to carcinogenesis in man
Brit. J. Radiol. 35: 31(1962)
- 98- DONIACH D., ROITT I.
The prevalence of auto immune thyroiditis and its relations to
other thyroid diseases
Ist Inten Symp. on hum. Path. 1958
- 99- DONIACH D., NILSSON L., ROITT I.
Auto immune thyroiditis in children and adolescents
II- Immunological correlations and parent studies
Acta Paed. 54: 260(1965)
- 100- DONIACH D., HUDSON R., ROITT I.
Human auto immune thyroiditis : clinical studies
Brit. Med. J. I: 365(1960)
- 101- DORN M., LUTLER S.
Morbidity from cancer in the United States
Public Health Monog. 56 (Dep. of Health Washington 1959)
- 102- DRY J., KAHN M.F.
Evolution comparée du taux de certains auto anticorps et d'un hétéro-
anticorps en fonction de l'âge.
Gérontologie 9: 222(1964)
- 103- DRY J., KAHN M.F.
Evolution comparée du taux de certains auto anticorps et d'un
hétéro anticorps en fonction de l'âge
Symposium on the experimental gerontology. Bale 1964. Cr. Exc.
Med. 8 : 18(1964)
- 104- DULONG de ROSNAY, DUPASQUIER P., MOUSTARDIER G.
Nouvelle méthode de recherche du facteur agglutinant de la
PCE
Ann. Inst. Pasteur 95 : 23(1958)
- 105- DUNN T.B.
Relationship of amyloid infiltration and renal disease in mice
J. Nat. Cancer Inst. 5: 17(1944)

Histologische Untersuchungen bei serum Eiferern mit besonderen
Betrachtung der amyloid Veränderungen

97- DOLL R.
Age differences in susceptibility to carcinogenesis in man
Brit. J. Cancer 35: 31(1968)

98- DONACH D., ROITT I.
The prevalence of auto immune thyroiditis and its relations to
other thyroid diseases
Int Intern Symp. on Immun. Path. 1968

99- DONACH D., NILSSON I., ROITT I.
Auto immune thyroiditis in children and adolescents
II- immunological correlations and parent studies
Acta Paed. 34: 200(1965)

100- DONACH D., HURSON R., ROITT I.
Human auto immune thyroiditis : clinical studies
Brit. J. Cancer 1968

101- DODGE W., LUTHER C.
Morbidity from cancer in the United States
U.S. Health Monog. 56 (Dep. of Health Washington 1967)

102- EBY J., KAHN M.F.
Evolution comparée du taux de certains auto anticorps et d'un hétéro-
anticorps en fonction de l'âge.
Diagnostique 9: 222 (1962)

103- EBY J., KAHN M.F.
Evolution comparée du taux de certains auto anticorps et d'un
hétéro anticorps en fonction de l'âge
Med. 3: 18(1962)

104- DUCONG de ROSEY, DUFASCHEN R., MOUTARHIER G.
Nouvelle méthode de recherche du facteur agglutinant de la
FCS
Ann. Inst. Pasteur 95: 23 (1958)

105- LUNN T.B.
Relationship of amyloid infiltration and renal disease in mice
J. Pathol. Bact. 1968

- 106- EDELMAN G.E., KUNKEL H.G., FRANKLIN E.
Interaction of the rheumatoid factor with antigen antibody complexes
and aggregated gamma globulin.
J. Exper. Med. 108 : 105(1958)
- 107- EINHORN J., FAGAREUS A., JONSON J.
Thyroid antibodies after 131 I treatment for hyperthyroidism
J. Clin. endocr. Metab. 25: 1218(1965)
- 108- EISEN M., KARUSM F.
Immune tolerance and an extra cellular regulatory role for bivalent
antibody
Nature 202: 677(1964)
- 109- EHRLICH P., MORGENROTH J.
Uber Haemolysin
Berl. Klin. Wsch 37 : 453(1900)
- 110- ELKINS
Invasion and destruction of homologous Kidney by locally inoculated
lymphoid cells
J. Exp. Med. 120: 329(1964)
- 111- EYQUEM A., JACQUELINE F., PODLIACHOUK L.
Problèmes immunologiques de la polyarthrite chronique évolu-
tive.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 5 : 58(1960)
- 112- EYQUEM A., PODLIACHOUK L.
Le diagnostic biologique des rhumatismes inflammatoires chro-
niques et des collagénoses
La Tourelle Paris 1959
- 113- FALLET G., MEYER E., SCHEIDEGGER J.
La réaction de fixation au latex (FILIP) dans les affections rhu-
matismales et non rhumatismales
Lig. F. Rhum. Séance du 21-12 (1960)
- 114- FAUVET J., CAMPAGNE J., CHAVY A., PIET G.
Guérison, régressions et rémissions spontanées des cancers
Rev. Prat. X. 2349 (1960)
- 115- FEDELIS, REGAZZINI A., MARS G., CHIESA R.
Il test al lattice antitireoglobulina nel vecchio
Giorn. di Clin. Med. 44: 1125(1963)

116- FELTKAMP T.E.

Communication personnelle (1965)

117- FELTKAMP T.E., FELTKAMP - VROM T.

Antibodies agaist the various types of skeletal muscle fibres
Immunol. 9: 275(1965)

118- FISCHER J.M., TAYLOR K.B.

A comparison of auto immune phenomena in pernicious anaemia
and chronic atrophic gastritis
J. Med. 272 : 499(1965)

119- FLAMANT R., MAUSOL L., LASSERRE O.

La mortalité par cancer en France en 1963
Bull. Insera 19: 911(196 4)

120- FRIOU G: J., FINCH S., DETRE R.

Nuclear localization of factor from disseminated lupus serum
Fed. Proc. 16 : 913(1957)

121- FRIQU. G. J.

Identification of nuclear component of the interaction of L.E. globulin and nuclei
J. Immunol. 80- 476(1958)

122 - FRIOU G. J.

Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using the fluorescent antibody technique
J. Clin. Invest. 36 890(1957)

123- FLUTHORPE A.J., ROITT I.M., DONIACH D., COUCHMAN K.

A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin auto antibodies and its clinical applications
J. Clin. Path. 14: 654(1961)

124- GAVRILA I., BEVIDAN E., SIMU G., POPESCU V.

Modificari de tipul hepatici necrotice Acute subacute prin administrare de ficat homolog.
Stud. Med. Cerc. Cluj 14 : 303(1963)

125- GELL G.H., KELERS A.S.

Anti antibody or clone product
Nature 201: 687(1964)

126- GLYNN L.E.

Auto immunity and Rhumatoid arthritis
In autoimmunity (symp 5th Cong. Inter. As. Pathol.)p.18
Blackwell Oxford (1965)

Communication personnelle (1967)

117- FERTKAMP T.E., FERTKAMP - VROM T.
Antibodies against the various types of skeletal muscle fibres
Immunol. 9: 275(1965)

A comparison of auto immune phenomena in pernicious anaemia
and chronic atrophic gastritis
J. Med. 272: 495(1965)

118- FLAMANT R., MAUSSE L., LASSERRE O.
La mortalité par cancer en France en 1965
Publ. Igea 19: 21(1966)

119- FLOU G.J., HUGHES S., DREYER R.
Nuclear localization of factor from disseminated lupus serum
Fed. Proc. 16: 913(1957)

Identification of nuclear component of the interaction of L.E. globulin
in and nuclei
J. Immunol. 80-82(1958)

120- FLOU G.J.
Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using
the fluorescent antibody technique
J. Clin. Invest. 36: 870(1957)

121- FLOU G.J., FLOU I., FLOU D., FLOU E.
A stable sheep cell preparation for detecting thyrolobulin auto
antibodies and its clinical applications

122- GAVALLA I., BENJAMIN R., FLOU G.J., FLOU V.
Modificateur de type hépatite chronique active sans administration
de fœtus homologues
Ann. N.Y. Acad. Sci. 104: 303(1963)

123- GELB G.H., KENNEDY A.C.
Anti antibody or clone product
Nature 201: 607(1964)

124- GAYM B.N.
In autoimmunity (Group 5th Cong. Intern. La Pathol. p.11)
Biological Abstracts 53: 1037

127- GOFSTEIN N.

Contribution à l'étude de l'amylose cardiaque primitive
Thèse Paris 1958

128- GOLD Ph., FREEDMAN S.

Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques.
J. Exper. Med. 121: 439 (1965)

129- GOLDMAN H.

Amyloidosis of seminal vesicles and vas deferens
Arch. Pathol. 75: 94(1964)

130- GOOD R., PETERSON R., MARTINEZ C., SUTHERLAND D., KELLUN

The thymus in immunobiology
Ann. N.Y. Ac. Sci. 124 : 73(1965)

131- GOOD R.

Cellular aspects of immunity p. 446
Symposium Ciba Londres (1960)

132- GOODMAN H.C., DUBOIS E., ROBBINS J.

Radio immunoelectrophoresis of thyroid antigens and thyroglobulin antibodies in clinical and experimental thyroiditis
J. of Immunol. 92 : 843(1964)

133- GORER P.A.

Interactions between sessile and humoral antibodies in homograft reactions in cellular aspects of immunity P. 331
Ciba Symp. Churchill Londres 1960

134- GORER P.A., AMOS D.B.

Passive immunity in mice against the C57 BL leukemia by means of iso immune serum
Cancer Res. : 16: 338(1956)

135- GORER P.A., BOYSE E.A.

Pathological changes in F1 hybrid mice following transplantation of spleen cells from donors of the parental strains
Immunology 2. 182(1959)

136- GORMANT O., STUFFURTH J., BALLENTYNEN

Antibody response to thyroid irradiation
J. Clin. Endocr. 24: 1072(1964)

137- GOUDIE R., ANDERSON J. et coll.

Precipitin tests in thyroid disease
Lancet II: 976(1957)

137- GOLLIGER, R., and WATSON, J. of cell.
Frogfish in testis in thyroid disease

136- GORHAM, O., STUTZ, W. J., and BENTLEY, J.
Antibody response to thyroid irradiation

Immunology, 2, 144 (1963)
spleen cells from donors of the parental strains
Tuberculous changes in F1 hybrid mice following transplantation of

Cancer Res. : 19: 338 (1959)

134- GORHAM, F. A., and F. E. S.
Passive immunity in mice against the 129 R1 leukemia by

133- GORHAM, F. A.
Interactions between passive and humoral antibodies in peritonitis
resistance in cellular aspects of immunity F. 31

J. of Immunol. 78 : 273 (1957)
antibodies in clinical and experimental thyroiditis
132- GOODMAN, H. C., FURCH, D., and BENTLEY, J.

Immunology
Cellular aspects of immunity p. 446
131- GOOD, R.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 73 (1957)
The thymus in immunology

130- GOOD, R., PETERSON, J., MARTINEZ, C., SUTHERLAND, D., KELLUM

Arch. Pathol. 75: 24 (1955)
Amyloidosis of germinal vesicles and vas deferens
129- GOLLIGER, R. H.

J. Exper. Med. 113: 439 (1955)
Data by immunological tolerance and absorption techniques
Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma-
128- GOLD, R. H., and FRIED, J. S.

Thèse Paris 1954
Contribution à l'étude de l'amylose cardiaque primitive
127- GOLDSTEIN, M.

- 138- GOUDIE R., ANDERSON J., GRAY K.
Complement fixing antithyroid antibodies in hospital patients with
asymptomatic thyroid lesions
J. Path. Bact. 77: 389 (1959)
- 139- GOULLET Ph. KAUFMAN H.
Etude sur la réponse immunitaire selon l'âge chez le rat
Symposium expérimental gerontology Bale 1964
- 140- GOULLET Ph., CALVARIN R., SANDIER S., KAUFMAN H.
Recherches sur l'évolution des gamma globulines naturelles selon
l'âge chez le rat.
Ann. Biol. Clin. 25 :273(1965)
- 141- GRABAR P.
Considérations théoriques et médicales sur le problème des auto
anticorps
Bull. Acad. Nat. Med. 149: 22(1965)
- 142- GRABAR P.
The problem of auto antibodies
Texas rep. Biol. Med. 15. I(1957)
- 143- GRABAR
Antibodies elicited by cancer in patients
Cancer 8: 409(1955)
- 144- GREEN H.N.
Immunological aspects of Cancer
In Cancer (Raven Ed.) Butterwoth Londres (1960)
- 145- GREEN H.N.
Brit. Med. J; 1954 II: 1374
- 146- GREEN H.N., WILSON R.
Further observations on tumor enhancing factors / Their bearing
on the immunological theory of cancer
Nature 182. 1054(1958)
- 147- GRIMBLE A.
Auto immunity to Prostate antigens in rheumatoid disease
J. Clin. Path. 17: 264(1964)
- 148- GROSS L.
Immunological defect in aged population and its relationship to cancer
Cancer 18: 201(1965)

130- GOUTLET R., ANDERSON C., GRAY A.
Complement fixing antithyroid antibodies in hospital patients with
asymptomatic thyroid lesions
J. Path. Bact. 77: 382 (1952)

131- GOUTLET R., KAUFMAN H.
Etude sur la réponse immunitaire selon l'âge chez le rat
Symposium experimental gerontology, Baltimore 1954

132- GOUTLET R., CALVAIN E., SANTIÉ S., KAUFMAN H.
Recherches sur l'évolution des gamma globulines naturelles selon
l'âge chez le rat.
Ann. Biol. Clin. 25: 273 (1955)

133- GRABAR F.
Considérations théoriques et médicales sur le problème des auto

The problem of auto antibodies
Texas rep. Biol. Med. 12: 1 (1957)

134- GRABAR F.
Antibodies elicited by cancer in patients
Cancer 12: 402 (1955)

135- GRUBER H.M.
Immunological aspects of cancer
In Cancer (Raven Ed.) Butterworth London (1950)

136- GRUBER H.M., WILSON J.
Further observations on tumor enhancing factors / Their bearing
on the immunological theory of cancer
Cancer 12: 1075 (1957)

137- GRUBER H.M.
Auto immunity to prostate antigens in thymic disease
J. Clin. Path. 14: 264 (1961)

Immunological defect in aged population and its relationship to cancer
Cancer 12: 801 (1957)

- 149- HALL B., OWEN S., SMART G.
Paternal transmission of thyroid auto immunity
Lancet II : 115(1964)
- 150- HALLEN J.
Frequency of " abnormal " gamma globulin (M. components in the
aged
Acta Med. Scand. 175: 737(1963)
- 151- HAMARD M., CANNAT A., SELIGMAN M.
La recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence
Rev. Pr. Et. Clin. Biol. 9: 716(1964)
- 152- HANAN R. ? OYANA J.
Inhibition of antibody formation in mature rabbits by contact
with the antigen at an early age.
J. of Immunol. 73: 49(1954)
- 153- HARGRAVES M., RICHMOND H., MORTON H.
Presentation of two bone marrow elements : the " tart " cell
in the "L. E." cell.
Proc. mayo. Clin. 23: 25(1948)
- 154- HARTMANN Julie
Complement determination : II Determination of haemolytic comple-
ment activity in human sera as function of age
Acta Path. Microbiol. 42: 164(1958)
- 155- HASEK M.
Aspects cellulaires dans le développement de la tolérance
immunitaire
in greffe et autoimmunité Hermann Paris 1965
- 156- HAUROWITZ F.
Antibody formation
Physiol. Rev. 45 I. I. (1965)
- 157- HAZERICK J., LEWIS L., BORTZ D.
Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus. Deter-
mination of gamma globulin as specific plasma fraction
Amer. J. Med. Sci. 219: 660-(1950)
- 158- HEIMER R., LEVIN F., BUDD E.
Globulins resembling rheumatoid factor in serum of the aged
Am. J. Med. 35: 175(1963)

142- HALL B., OWEN S., 31: 177 (1952)

Translational transmission of thyroid auto-immunity
Lancet II: 115 (1952)

150- HALL B. J.

Frequency of "abnormal" gamma globulin (M) component in the aged
Acta Med. Scand. 175: 737 (1965)

151- HALL B. J., GANNAT A., SELIGMAN M.

Frequency of "abnormal" gamma globulin (M) component in the aged
Acta Med. Scand. 175: 737 (1965)

152- HALL B. J., OYANA J.

Inhibition of antibody formation in murine rabbits by contact with the antigen at an early age.
J. of Immunol. 73: 48 (1952)

153- HARGRAVES M., FICKE R. D., MORTON H.

Presentation of two bone marrow elements: the "test" cell in the "E" cell.
J. of Immunol. 73: 48 (1952)

154- HARTMAN J. H.

Complement determination: II Determination of hemolytic complement activity in human sera as function of age
Acta Path. Microbiol. 42: 16 (1956)

155- HAZEN R.

Aspects cellulaires dans le développement de la tuberculose
J. de Microbiol. 15: 177 (1952)

156- HAZEN R. F.

Aspects cellulaires dans le développement de la tuberculose
J. de Microbiol. 15: 177 (1952)

157- HAZEN R. F., FICKE R. D., MORTON H.

Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus. Factor-
mination of gamma globulin as specific plasma fraction
J. Immunol. 73: 48 (1952)

158- HAZEN R. F., FICKE R. D., MORTON H.

Globulin resembling rheumatoid factor in serum of the aged
J. Immunol. 73: 48 (1952)

- 159- HELLSTROM K.
Recent studies on the allogenic inhibition phenomenon
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966 Publication en cours
- 160- HERBEUVAL R., DUHEILL F., BELLUT F.
Développement des caractères antigéniques au cours du vieillissement cellulaire
Gerontologia 9 : 230(1964)
- 161- HERBEUVAL R., DUHEILL F., BELLUT F.
Développement des caractères antigéniques au cours du vieillissement cellulaire
Symposium Exp. Gerontology Bale (1964)
- 162- HESS E.V., FINK C.E., TARANTA A., ZIFF M.
Heart muscle antibodies in rheumatic fever and other diseases
J. clin. Invest. 43: 886(1964)
- 163- HESS E.V., ASHWORTH C.T., ZIFF M.
Transfer of an auto immune nephrosis in the rat by means of lymph node cells.
J. Exper. Med. 115 : 421(1962)
- 164- HEYMANN W., HUNTER J., HACKEL D., CUFFAGE F.
Transfer of experimental auto immune nephrosis in rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. III : 568(1962)
- 165- HIJMANS W., SCHUIT M.
Studies on the L.E. cells phenomenon. III Complement fixation with nuclear substances and LE factor
Vox sang 4. 376(1959)
- 166- HOLBORROW E., WEIR C., JOHNSON G.
A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei
Brit. Med. J. 1957 II 732
- 167- HOLM G.
In vitro cytotoxic effects of lymphoid cells from rats with experimental auto immune nephrosis
Clin. Exp. Immunol. I : 45 (1966)
- 168- HOLMAN H., DEICHER H.
The reaction of the lupus erythematosus cells factor with desoxyribonucleoprotein of the cell nucleus
J. Clin. Invest. 38 2059(1959)

Recent studies on the allogeneic inhibition phenomenon
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965 Publication en cours

160- HERTZBUVAL R., LUNEL F., PELLET F.
Développement des caractères antigéniques au cours du vieillissement cellulaire
Gerontologia 9 : 230 (1964)

161- HERTZBUVAL R., LUNEL F., PELLET F.
Développement des caractères antigéniques au cours du vieillissement cellulaire

162- HESS E.V., FINK C.E., TARANTO A., ZIFF M.
Heart muscle antibodies in rheumatic fever and other diseases
J. Exp. Med. 121 : 1 (1965)

163- HESS E.V., ASHMOKE C.E., ZIFF M.
Transfer of an auto immune nephritis in the rat by means of lymph node cells.
J. Exper. Med. 121 : 121 (1965)

164- HESS E.V., HUNTER I., HACKEL D., CHATFIELD E.
Transfer of experimental auto immune nephritis in rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111 : 568 (1963)

165- HESS E.V., SCHULTZ M.
Studies on the I.E. cells phenomenon. III. Complement fixation with nuclear substances and JE factor
Yok sang 4. 370 (1965)

166- HESS E.V., YOUNG C., JOHNSON G.
A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue
Brit. Med. J. 1965 II 732

167- HESS E.V.
In vitro cytotoxic effects of lymphoid cells from rats with experimental auto immune nephritis
Brit. Med. J. 1965 I : 45 (1965)

168- HESS E.V., DE CHATEL W.
The reaction of the lupus erythematosus cells factor with deoxyribonucleoprotein of the cell nucleus
J. Clin. Invest. 44 : 1000 (1965)

- 169- HOUCKE F., HOUCKE M., LEBLOIS J.
Le pancréas du vieillard
Presse Med. 72: 1887(1964)
- 170- HOWARD J.G., MICHIE D., WOODRUFF M.F.A.
Transplantation tolerance in relation to age
Ciba Found. Symp. on Trnasplantation p. 338 Churchill (Londres)
(1962)
- 171- HOWARD J.G., MICHIE D.
Induction of transplantation in unity in the newborn mouse
Transpl. Bull. 29. 91(1962)
- 172- HUBAULT A., KAHN M.F.
L'anatomie pathologique et la biologie de la polyarthrite rhumatismale
Rev. Prat. 12: 1333(1962)
- 173- IRVINE W.J., SUMERCING H.
Radiological assesment of thymus in thyroid and other diseases
Lancet 1965 II
- 174- IRVINE W.J.
Immunologic aspects of pernicious anemia
N. Engl. J. Med. 273.432(1965)
- 175- IRVINE W.J.
Gastric antibodies studies by fluroescence microscopy
Quart. J. Exp. Physiol. 48: 427(1963)
- 176- IRVINE W.J., DAVIES S.H., TEITELBAUM S., DELANNE W.
The clinicla and pathological significances of gastric parietal cell antibody
Ann; N.Y. Acad. Sci' 124 :657(1965)
- 177- IRVINE W.J.
Studies on the cytotoxic factor in thyroid diseases
Brit. Med. J. 1962 : 1944
- 178- ITOH T., SOUTHAM Ch. M.
Iso antibodies to human cancer cells in healthy recipients of cancer homotransplants
J. of Immunol. 91. 469(1963)
- 179- JACKSON R.
Discoid lupus in a newborn infant of a mother with lupus erythematosus
Pediatrics 33 : 425(1964)

Diacid lumps in a newborn infant of a mother with lupus erythematosus

J. of Immunol. 81 : 607(1963)

174- ITON T., SOUTHALE C. J.
Antibodies to human cancer cells in healthy recipients of cancer

Brit. Med. J. 1962 : 1714

173- IRVINE W. J.
Studies on the cytotoxic factor in thyroid diseases

Ann. N.Y. Acad. Sci. 124 : 657(1965)

172- IRVINE W. J., DAVIES S. R., TETTERMAN S., BELMANN W.
The clinical and pathological significance of gastric parietal cell

Gastr. J. Exp. Therap. 48 : 427(1963)

171- IRVINE W. J.

N. Engl. J. Med. 273 : 432(1965)

Immunologic aspects of pernicious anemia

170- HOWARD J. G., SUMMERS H.
Radiological assessment of thymus in thyroid and other diseases

Rev. Prat. 12 : 1333(1962)

169- HUBAULT A., KAHN M. T.
L'anatomie pathologique et la biologie de la polyarthrite rhuma-

Presse Med. 57 : 1047(1962)

168- HOWARD J. G., MICHIE D.
Induction of transplantation in unity in the newborn mouse

Transplantation 12 : 1047(1962)

167- HOWARD J. G., MICHIE D., WOODBRUFF M. T. A.
Transplantation tolerance in relation to age

Presse Med. 72 : 1827(1964)

166- HUCKE T., HUCKE M., LEBLOIS J.
Le pancreas du vieillard

- 180- JACQUELINE G., EYQUEM A., PODLIACHOUK L.
Hemagglutination au cours des rhumatismes inflammatoires
chroniques
Rev. Rhum. 25 : 385 (1957)
- 181- JEEJEEBHOY H.F.
Immunological studies on the rat thymectomized in adult life
Immunology IX . 5. 417(1965)
- 182- JEFFRIES G.H., SLEISENGER M.H., MARGOLIS S.
Studies of parietal cell antibody in Pernicious anemia
J. Clin. Invest. 44. 2021 (1965)
- 183- JEFFRIES G.H., HOSKINS D., SLEISENGER M.
Antibody to intrinsic factor in serum from patients with
pernicious anaemia
J. Clin. Invest. 41 : 1106 (1964)
- 184- JUSTIN BESANCON L., CORNET A., DELAVIERRE F., PAGNIEZ G.
La muqueuse gastrique des sujets âgés. Etude biologique
et anatomique
Sem. Hop. 42: 147 (1966)
- 185- KALISS N.
Immunologic enhancement its expression and application
Ann N.Y. Acad. Sci. 1966 Publication en cours
- 186- KALISS N.
Immunological enhancement of tumor homografts in mice
Cancer Res. 18. 992 (1958)
- 187- KAPLAN M.H.
Immunologic studies of heart tissue.
I. Production in rabbits of antibodies reactive with an autologous
myocardial antigen, following immunisation with heterologous
heart tissue
J. Immunol. 80 : 254 (1958)
- 188- KAPLAN M.H.
The concept of auto antibodies in rhumatic fever and in the post
comminurotony state.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86 : 974(1960)
- 189- KAPLAN M.H., CRAIG J.M.
Immunologic studies of heart tissue. VI. cardiac lesions in
rabbits associated with autoantibodies to heart induced by
immunization with heterologous heart.
J. Immunol. 90. 725 (1963)

- 180- JACQUELINE G., TYRRELL A., POLLOCK J. L.
Hemagglutination au cours des rhumatismes inflammatoires
chroniques
Rev. Rhum. 25 : 385 (1957)
- 181- JEFFREY H. R.
Immunological studies on the rat thyrotoxicosis in adult life
Immunology 11 : 417 (1962)
- 182- JEFFREY H. R., GILBERT R. W. L., WATSON G.
Studies of parietal cell antibody in Pernicious anemia
J. Clin. Invest. 44 : 2021 (1965)
- 183- JEFFREY H. R., HOSKINS D., STEVENSON M.
Antibody to intrinsic factor in serum from patients with
pernicious anemia
J. Clin. Invest. 41 : 116 (1964)
- 184- JUSTIN RESNACON L., CORNET A., DELAVIERRE F., PAGNIER J.
La response réactive des sujets âgés. Etude biologique
et anatomique
Ann. Med. 12 : 167 (1960)
- 185- KALISS M.
Immunologic enhancement its expression and application
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966 Publication en cours
- 186- KALISS M.
Immunological enhancement of tumor homografts in mice
Cancer Res. 17 : 232 (1957)
- 187- KAPLAN M. W.
Immunologic studies of heart tissue.
1. Production in rabbits of antibodies reactive with an autologous
myocardial antigen, following immunization with heterologous
heart tissue
J. Immunol. 88 : 361 (1962)
- 188- KAPLAN M. W.
The concept of auto antibodies in rheumatic fever and in the post-
streptococcal state.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86 : 276 (1960)
- 189- KAPLAN M. W., CHAI J. W.
Immunologic studies of heart tissue. VI. cardiac lesions in
rabbits associated with autoantibodies to heart induced by
immunization with heterologous heart.
J. Immunol. 89 : 775 (1962)

- 190- KAPLAN M.H., JANDL J.H.
The effect of rheumatoid factor and of antiglobuline on the
immune hemolysis in vivo.
J. Exper. Med. 117: 105(1963)
- 191- KAPLAN M.H., MEYESERIN M., KUSHNER I;
Immunologic studies of heart tissue IV.
J. Exper. Med. 113 : 17(1961)
- 192- KAPLAN M.H., SUCHY M.L.
Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens
II- Cross reaction of antisera to mammalian heart with a cell
constituant of certain strains of groupe A streptococed
J. Exper. Med. 119 : 643 (1964)
- 193- KARUSH M.F.
Autobody synthesis and immune tolerance
Tolérance acquise et tolérance naturelle ...
P; 450 C N R S Paris (1963)
- 194- KIDD J.G., FRIEDEWALDE W.
A natural antibody that react in vitro with a sedimentable
constituent of normal tissue cells.
J. Exp. Med. 76: 543 (1942)
- 195- KISSICK W.L.
Epidemiology of rheumatoid factor
Arthr. Rheumat. 4: 424 (1961)
- 196- KISSICK W.L.
Studies of the epidemiology of the rheumatoid factor
Ann. Rhum. Dis. 17: 160- 1958)
- 197- KITE J., ROSE N., KANG R., WITEBSKY E.
Cytotoxicity of human thyroid auto antibodies
Ann N.Y. Acad. Sci. 129: 2: 626 (1965)
- 198- KLEIN F., ALKENBURG H., VANZWEET T., LAFEVER G.
Characterization of two different agglutinators in the latex fixation
test occuring in normal human sera
Immunology janv. 66
- 199- KLEIN G., SJOGREN H., KLEIN E., HELLSTROM K.
Demonstration of resistance against methylcholanthrene induced
sarcomas in the primary aytochtonous host.
Cancer Dis 20: 1561(1960).

190- KAPLAN M.H., JAFFE J.V.
The effect of rheumatoid factor and of antylophine on the
immune response in mice.
J. Exp. Med. 138: 170-181 (1954)

191- KAPLAN M.H., WEYESSERIN M., KUSNER I.
Immunologic studies of heart tissue IV.
J. Exp. Med. 138: 170-181 (1954)

192- KAPLAN M.H., SUCHY M.J.
Immunologic relation of streptococcal and tissue antigens
II- Cross reaction of antisera to mammalian heart with a cell
constituent of certain strains of group A streptococci
J. Exp. Med. 139: 613 (1954)

193- KAPLAN M.H.
Antibody synthesis and immune tolerance
Tolerance acquired of tolerance naturelle.
P; 450 C N R S Paris (1953)

194- KAPLAN M.H.
A natural antibody that react in vitro with a sedimentable
constituent of normal tissue cells.
J. Exp. Med. 138: 523 (1953)

195- KAPLAN M.H.
Epidemiology of rheumatoid factor
Ann. N.Y. Acad. Sci. 52: 1-11 (1951)

196- KAPLAN M.H.
Studies of the epidemiology of the rheumatoid factor
Ann. N.Y. Acad. Sci. 52: 1-11 (1951)

197- KAPLAN M.H., KAPLAN M.J., WEYESSERIN M.
Toxicity of human thyroid auto antibodies
Ann. N.Y. Acad. Sci. 52: 1-11 (1951)

198- KAPLAN M.H., VANNOY T., JAFFE J.V.
Characterization of two different agglutinins in the latex fraction
test occurring in normal human sera
Immunology (1954)

199- KAPLAN M.H., STODOLSKY W., KAPLAN M.J., WEYESSERIN M.
Differences in the primary cytotoxic host.
Cancer Dis 20: 1501 (1950)

- 200- KORNSTAD C. et GRONVICK KORNSTAD A.M.
Thyroid auto immunisation in patients suffering from rheumatoid
arthrits and ankylosing spondylitis and in presumably healthy
persons
Acta Rheum. Scand. Suppl. 8: 77 (1964)
- 201 - KUNKEL H., HOLMAN H., DEICHER H.
Multiple autoantibodies to cell constituents in systemic lupus
erythematosus. Cellular aspects of immunity p. 429.
Ciba symposium churchill Londres (1960)
- 202 - LACOUR J. LACOUR F., PARIGOT J.
Présence dans le sérum de cancéreux d'anticorps à leur propre
tumeur.
Bull. Cancer. 45: 454 (1958)
- 203- LAMOTTE M.
Introduction à la biologie quantitative
Masson Paris (1948)
- 204- LANGE K.; WACHSTEIN M., Mc PHERSON S.
Immunologic mechanisms of transmission of experimental glome-
rulo nephritis in parabiotic rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106: 13. (1961)
- 205 - LAWRENCE J., LANE V., De GRAAF R.
The epidemiology of rheumatoid arthritis in Northern Europa
Proc. Roy. Soc. Med. 59: 454 (1961)
- 206- LESHER S., FRY R.J., KOHN H.
Ageing and the generation cycle of intestinal epithelial cells in
the mouse
Gerontologia 5 : 176 (1961)
- 207 - LETTERER E., LAESAR K., VOGT A.,
Studies für elektronen optischen und immunmorphologischen
struktur das amyloids
Dtsch Med. Wochenschr. 85 : 1509(1960)
- 208- LETTERER E.
Entwicklungslinien der Amyloidforschung
Arch. De Vecchi Anat. Path. 31 : 303 (1960)
- 209 - LEUNG-LEE
Antigen antibody reaction in the pathogenesis of bilateral renal
cortical necrosis
J. Exper. Med. 117 : 365 (1963)

260 - KORNSTAD C. & GRONVOLD KORNSTAD A.M.
Thyroid auto immunisation in patients suffering from rheumatoid
arthritis and ankylosing spondylitis and in presumably healthy
persons
Acta Pharm. Scand. Suppl. 8: 77 (1961)

261 - KUNKEL H., HOLMAN R., TWICH H.H.
Multiple autoantibodies to cell constituents in systemic lupus
erythematosus. Cellular aspects of immunity p. 489.
Ciba symposium on Lupus Erythematosus (1960)

262 - LACOUR J., LACOUR E., PARROT J.
Présence dans le sérum de cancéreux d'anticorps à leur propre
tumeur.

Ann. Cancer (1961)

263 - LARSEN M.
Introduction à la biologie quantitative
Nasson Paris (1961)

264 - LARSEN M., WACHSBERG A., Mc FARRSON G.
Immunologic mechanisms of transmission of experimental glomer-
ulo nephritis in paralytic rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106: 13 (1961)

265 - LAKE J., LAKE V., DE GRASSE R.
The epidemiology of rheumatoid arthritis in Northern Europe
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106: 52 (1961)

266 - LARSEN M., TRY R.L., KORN H.
Aging and the generation cycle of intestinal epithelial cells in
the mouse
Gerontologia 8: 176 (1961)

267 - LARSEN M., LARSEN K., VOGT
Studies on the electrotonic coupling and immunomorphological
structure of myofibrils
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106: 100 (1961)

Arch. Biochem. Biophys. 91: 303 (1962)

268 - LARSEN M.
Antigen antibody reaction in the pathogenesis of bilateral renal
colic necrosis
J. Exper. Med. 115: 345 (1962)

- 210- LEWIS F., SCHWARTZ R., DAMESHEK W.
Irradiation and alkylating agents as possible "triggers"
in the auto immune complications of malignant lympho proliferation diseases
Clin. Exp. immunol. 1. 3. (1966)
- 211- LINDER O.E.
Induced survival of skin homograft after pretreatment of the adult recipient mice with ovarian grafts donor phenotype
Symp. on Mechanisms of immunological tolerance p. 359
Czech Acad. Sci. Prague 1962
- 212- LING R.R., ACTOR A., ROITT I., DONIACH D.
Interaction of lymphocytes from immunized hosts with thyroid and other cells in culture
Brit. J. Exper. Path. 46: 348(1965)
- 213- LITWIN S.D., SINGER J.M.
Studies of the incidence and significance of anti gamma globulin factor in the aging.
Arth. et Rheum. 8 : 538 (1965)
- 214 - LOSPALLUTO J., ZIFF M.
Chromatographic studies of the rheumatoid factor
J. Exper. Med. 110: 169 (1959)
- 215 - Mc CABE W.
Endotoxin tolerance
I- Its induction by experimental pyelonephritis
J. Clin. Invest. 42: 610 (1963)
II- Its occurrence in patients with pyelonephritis
J. Clin. invest. 42: 618 (1963)
- 216- Mc CAY C.H.
Chemical aspects of aging and the effect of diet upon aging in Cowdry's problems of aging p. 139 Lansing Ed.
Williams Wilkins Baltimore 1952
- 217- Mc CLUSKEY R., BENACERRAF B.
Localisation of colloidal substances in the vascular endothelium
Amer. J. Pathol. 35 : 275 (1959)
- 218 - Mc CLUSKEY R., BENACERRAF B.
The pathologic effects of intra venously administered soluble antigen - antibody complexes
J. Exp. Med. III. 187 (1960)

- 210 - LEVITS E., SCHWARTZ B., DAVENPORT W.
Irradiation and alkylating agents as possible "triggers"
in the auto immune complications of malignant lympho-proli-
feration diseases
Clin. Exp. Immunol. 1. 3. (1966)
- 211 - LINDE O.E.
Induced survival of skin homograft after pretreatment of the adult
recipient mice with ovarian grafts donor phenotype
Symp. on Mechanisms of Immunological Tolerance p. 359
Czech Acad. Sci. Prague 1965
- 212 - LING R.R., ACTOR A., BOIT I., DONACH D.
Interaction of lymphocytes from immunized hosts with thyroid and
other cells in culture
Brit. J. Exper. Path. 46: 348 (1965)
- 213 - LITWIN S.D., SINGER J.M.
Studies of the incidence and significance of anti gamma globulin
factor in the aging
Arth. et Rheum. 8: 538 (1965)
- 214 - LOBBALUTO J., EISEN M.
Cytomorphologic studies of the rheumatoid factor
J. Exper. Med. 119: 169 (1965)
- 215 - DE CARBON
I- Its induction by experimental pyelonephritis
J. Clin. Invest. 45: 610 (1965)
II- Its occurrence in patients with pyelonephritis
J. Clin. Invest. 45: 610 (1965)
- 216 - DE CARBON
Chemical aspects of aging and the effect of this upon aging in
Gordon's problems of aging p. 137 Lansing Ed.
- 217 - DE CARBON
Localization of colloidal substances in vascular endothelium
Amer. J. Pathol. 72: 475 (1965)
- 218 - DE CARBON
The pathologic effects of intra venously administered soluble
antigen - antibody complexes
J. Exp. Med. 117: 157 (1963)

- 219- Mc CLUSKEY R., BENACERRAF B.
Sensitization to denatured autologous gamma globulin
J. Exp. Med. 115: 253 (1962)
- 220- Mc KAY I. R.
Primary biliary cirrhosis a case with systemic lesions and circulating antitissue antibody
Lancet II : 521 (1960)
- 221- Mc KENZIE J. M.
J. Clin. Endoc. 20 : 380 (1960)
J. Clin. Endoc. 21 : 635 (1961)
- 222- Mc KHANN Ch. F.
Destruction of immune lymphoid cells in transplantation immunity
J. of Immunol. 91 : 693 (1963)
- 223 - MANIKODAN T., PETERSON W.
Growth and senescence of the primary antibody forming potential of the spleen
J of Immunology 93 : 886 (1964)
- 224 - MARKOWITZ A., LANGE Ch.
STreptococcal related glomerulo-nephritis
I- Isolation immuno chemistry and comparative chemistry of soluble fractions from type 12 nephritogenic streptococci and human glomeruli
J. Immunol. 92 : 565 (1964)
- 225 - MARKSON J., MOORE J.
Auto immunity in pernicious anemia and iron deficiency anemia
Lancet II : 1240 (1962)
- 226 - MATHE G., DAUSSET J., HERVET F., AMIEL J. L. COLOMBANI BRULE G.
Immunological studies in patients with placental chorio carcinoma.
J. Nat. Cancer Inst. 33 : 193 (1964)
- 227 - MATHE G., AMIEL J. L.
Number of immunologically competent cells and the type of immunological reactions
Nature 206: 202 (1965)
- 228 - MATHE G., AMIEL J. L., BINET J. L., DAGUET G., SEMAN G., TENENBAUM R.
Les cellules immunologiquement compétentes
Greffe et autoimmunité p. 63 Herman Paris (1965)

- 219- Mc CLUSKEY R., BROWN W. B.
Sensitization to denatured autologous gamma globulin.
J. Biol. Med. 115: 253 (1957)
- 220- Mc KAY I. R.
Primary biliary cirrhosis: a case with systemic lesions and chronic
liver antitissue antibody
Lancet II: 511 (1954)
- 221- Mc KINLEY J. M.
J. Clin. Endoc. 20: 320 (1960)
J. Clin. Endoc. 21: 325 (1961)
- 222- Mc KINLEY G. B.
Isolation of immune lymphoid cells in transplantation immu-
J. of Immunol. 81: 673 (1963)
- 223 - MANNING J. T., FLETCHER W.
Growth and survival of the primary antibody-forming potential
of the spleen
J. of Immunol. 77: 202 (1956)
- 224 - MANNING J. T., FLETCHER W.
Isolation of primary and secondary lymphoid cells and their
antibody-forming potential in the spleen and lymph node
J. of Immunol. 77: 202 (1956)
- 225 - MANNING J. T., FLETCHER W.
Isolation of primary and secondary lymphoid cells and their
antibody-forming potential in the spleen and lymph node
J. of Immunol. 77: 202 (1956)
- 226 - MANNING J. T., FLETCHER W.
Isolation of primary and secondary lymphoid cells and their
antibody-forming potential in the spleen and lymph node
J. of Immunol. 77: 202 (1956)
- 227 - MANNING J. T., FLETCHER W.
Isolation of primary and secondary lymphoid cells and their
antibody-forming potential in the spleen and lymph node
J. of Immunol. 77: 202 (1956)
- 228 - MANNING J. T., FLETCHER W.
Isolation of primary and secondary lymphoid cells and their
antibody-forming potential in the spleen and lymph node
J. of Immunol. 77: 202 (1956)

- 229 - MATHE G., BINET J.L., SEMAN G., AMIEL J.L., DAGUET G.
Cellules immunologiquement compétentes , immunité et tolérance
p. 359. tolérance acquise et tolérance naturelle à l'égard
des substances antigéniquement définies
C N R S Paris (1963)
- 230 - MAURER P.
Immunologic studies with ethylene dioxide treated human serum
J. Exp. Med. 113 : 1029 (1961)
- 231 - MAZARE Y., GROULADE J., MOULIN C.
L'équilibre protéique plasmatique du vieillard
Lyon Médical 1052-1441 (1960)
- 232- MEDAWAR P.H.
The immunology of transplantation
Harvey Lect. 52. 144 (1958)
- 233 - MEEK J.C., JONES A.F., LEWIS V.J., VANDERLAND W.
Proc. Nat. Acad. Sci. 52: 342 (1964)
- 234- MELLORS R., ORTEGA L.
Analytical Pathology
II New observations on the pathogenesis of glomerulo nephritis
lipid nephrosis, periarteritis nodosa and secondary amyloidosis
in man
Amer. J. Pathol. 32: 455 (1956)
- 235 - MERIEL P. et coll.
Etude antomo clinique de l'amylose rénale
XXXV congrés Fr. Med. La maladie amyloïde p. 107
Masson Paris (1965)
- 236 - METZGAR R.S.
Immunologic studies of pancreas specific iso antigens
J. of Immunol. 93 : 176 (1964)
- 237 - MIESCHER P.
in cellular aspects of immunity p 443
Symposium Ciba Churchill Londres (1960)
- 238 - MIESCHER P.
Mise en évidence du facteur LE par la réaction de consommation
d'antiglobuline
Vox sang 5. 116 (1955)
- 239 - MIESCHER P., WIEDERMANN P., HIRSCHORN R., WEISMANN G.
Possible protective activity of antilyosomal autoantibodies in
patients with hepatitis
J. Clin. Invest. 43 : 1266 (1964)

- 240- MILAZZO F., CATTANEO R., INVERNIZZI F.
Prosenza di Fattori antigamma globuline nel siero di soggetti anziani
Reumatismo 2: 72 (1964)
- 241 - MILGROM F.
A short review of immunological investigations on cancer
Cancer Rev. 21 : 862 (1961)
- 242- MILGROM F.
Autoantibodies in Health and Disease
Proc. intern. Symp. Tissue Transpl. R 211 Univ. de Chile
Santiago (1962)
- 243- MILGROM F.
Rabbit sera with anti antibody
Vox Sang 7 : 545 (1962)
- 244 - MILGROM F., DUBISKI S., WOZNICZKO G.
Human sera with anti antibody
Vox sang 1 : 172 (1956)
- 245 - MILLER J.F.
Cancer Res. 12 : 547 (1952)
- 246- MILLER J.
Immunological function of the thymus
Lancet 1961 II. 748
- 247 - MILLER J.F.
Immunological significance of the thymus of the adult mouse
Nature 195-1318 (1962)
- 248- MILLER J.F.
Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse
Proc. Mory Soc. B. 156 : 415 (1962)
- 249 - MILLER J.F.
Role du thymus dans l'immunité
Greffe et auto immunité p. 171 Hermann Paris (1965)
- 250- MITCHISON N.A.
Studies on the immunological response to foreign tumors transplant in the mouse I. The role of lymphnode cells in conferring immunity by adoptive transfer
J. Exper. Med. 102: 157(1955)

- 251- MITCHISON N.A.
Suppression of induced tolerance by treatment of the whole animal
t olérance acquise et tolérance naturelle... p. 199 C N R S Paris
(1963)
- 252- MOLLER E. et MOLLER G.
Interactions between allogenic cells
Ann N.Y. Acad. Sci. 1966 Publication en cours
- 253- MOLLER E. MOLLER G.
Target cell inhibition subsequent to contact with normal and neoplastic
allogenic cells
Ann N.Y. Acad. Sci. (1966) Publication en cours
- 254- MONOD J.
In cellular and humoral aspects of hypersensitive states p. 628
HS Lawrence Cassell (Londres) (1959)
- 255- MOORE J., NEILSON J. M. F.
Antibodies to gastric mucosa and thyroid in diabetes mellitus
Lancet 1963 II p; 645
- 256- MOULIAS R.
Role adjuvant du lipopolysaccharide de Bordetella Pertussis dans
l'Encephalomyelite aigue expérimentale
Rapport de Stage OCDE au R.I.V. (1966)
- 257- MUELLER, EBERHARD M., KUNKEL H.
Isolation of a thermolabile serum protein which precipitates
gamma globulin aggregates and participates in immune haemolysis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. : 106 : 291 (1961)
- 258- MULLER BERAT C.N., Van PUTTEN L., Van BEKKUM D.W.
Cytostatic drugs and secondary disease following homologous bone
marrow transplantation
Ann N.Y. Acad. Sci. 1966 (publication en cours)
- 259- MUSCHEL L.H., OSAWA E.
Human blood group substances B and Escherichia Coli E 86
Proc. Soc. Exp; Biol. 101 : 614 (1959)
- 260- NACHTIGAL D., FELDMAN M.
Immunological unresponsiveness to protein antigens in rabbit, expo-
sed to X irradiation or 6 Mercaptopurine Treatment
Immunology 6 : 356(1963)
- 261- NAIRN R.C.
Fluorescent protein tracing
Livingstone . Edinburgh (1962)

251- MITCHELL, N. A.

Suppression of induced tolerance by treatment of the whole animal
with a mixture of antigen and adjuvant. Immunology 1963
11: 273

252- MOLLER, E. et MOLLER, G.

Interactions between allogenic cells
Ann N.Y. Acad. Sci. 1966 Publication en cours

253- MOLLER, E. MOLLER, G.

Target cell inhibition subsequent to contact with normal and neoplastic
allogenic cells
Ann N.Y. Acad. Sci. (1966) Publication en cours

254- MOORE, J.

In cellular and humoral aspects of hypersensitivity states p. 628
H. Lawrence Cassell (London) (1962)

255- MOORE, J., NEILSON, J. M. E.

Antibodies to gastric mucosa and thyroid in diabetes mellitus
Lancet 1963 II p: 645

256- MOUTON, R.

Rôle adjuvant du lipopolysaccharide de *Forsetella Pertusis* dans
l'encephalomyélite aiguë expérimentale
Revue de Neurologie 1963 111: 118

257- MULLER, FREDERICK, J., KUTNER, H.

Isolation of a thermolabile serum protein which precipitates
gamma globulin aggregates and participates in immune hemolysis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106: 221 (1961)

258- MULLER, RUTH, G. E., VAN PUTTEN, L., VAN EMMERIK, D. W.

Cytostatic drugs and secondary disease following hemolytic bone
marrow transplantation
Ann N.Y. Acad. Sci. 1966 (Publication en cours)

259- MULLER, RUTH, G. E., VAN PUTTEN, L.

Human blood group substances B and B₂ and B₃ and B₄
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101: 614 (1959)

260- NACHTIGAL, R., FRIEDMAN, J.

Immunological unresponsiveness to protein antigens in rabbit, expo-
sed to X irradiation or to a desensitizing treatment
Immunology 6: 350 (1963)

261- NAIK, S. C.

- 262- NAIRN R.C., FOTHERGILL J., ENTEGART ? RICHMOND H.
Loss of gastro intestinal specific antigen in neoplasia
in Fluorescent protein Tracing p. 198. Livingstone Londres (1962)
- 263- NAIRN R.C., RICHMOND H. Mc ENTEGART
Immunological differences between normal and malignant cells
Brit. Med. J. II : 1341 (1960)
- 264- NELKEN D.
Interaction of normal rabbit serum with immune rabbit anti
human serum
Ann N.Y. Acad. Sci 124 : 154 (1965)
- 265- NELKEN D., WELNER Z.
Increase of titer of rabbit anti human serum after addition of
normal rabbit serum
Vox Sang 9 : 349 (1964)
- 266- NILSSON L.R., DONIACH D.,
Auto immune thyroiditis in children and adolescents
Acta Paed 53 : 255 (1964)
- 267- NORINS L.C., HOLMES M.C.
Antinuclear factor in mice
J; of Immunol. 93. 148 (1964)
- 268- NORINS L.C., HOLMES M.C.
Globulins on NZB mouse erythrocytes
J. of Immunol. 93 : 897 (1963)
- 269- OKUDA R., KAPLAN M.H., LUPPAGE F.E., HEYMANN W.
Deposition of autologous gamma globulin in kidney of rat with ne-
phrotic renal disease of various etiologies
J. Lab. Clin. Med. 66.204 (1965)
- 270- OLD J., BENACERRAF B.
Cancer Res. 21 : 1281 (1961)
- 271- OLIVER J., GONZALES
Absorption of a isoagglutinin like substances of infections agents
on human erythrocytes
Proc. Soc. Exp. Biol. 84 : 520 (1953)
- 272- OLIVER
Les amyloses primitives
Revue praticien 9 : 1293 (1959)

262- NAIEN R.C., FORTMEYER L., ENTENHART R. RICHMOND H.
Loss of gastric intestinal specific antigen in neoplasia
in Fibrosarcoma in Fibrosarcoma in Fibrosarcoma (1961)

263- NAIEN R.C., RICHMOND H., ENTENHART
Antibody formation in response to cell surface antigens
Brit. Med. J. N. 1: 1341 (1960)

Interaction of normal rabbit serum with immune rabbit anti
human serum
Ann N.Y. Acad. Sci. 154: 154 (1965)

264- NAIEN R.C., WELSH E.
Increase of titer of rabbit anti human serum after addition of
normal rabbit serum
Vox Sang. 9: 303 (1964)

265- NILSSON L.R., DOMINICH E.
Auto immune thyroiditis in children and adolescents
Acta Paed. Scand. 52: 252 (1963)

266- NORRIS L.C., HOLMES M.C.
Antibody formation in response to
antigenic material (1961)

267- NORRIS L.C., HOLMES M.C.
Globulins on NFB mouse erythrocytes
J. of Immunol. 93: 297 (1963)

268- OUDA R., KAPLAN M.R., LUPACHE F.E., WEYMANN W.
Deposition of autologous gamma globulin in kidney of rat with ne-
phrotic renal disease of various etiologies
J. Lab. Clin. Med. 66: 204 (1965)

269- OLIVER J., GORDON J.
Cancer Res. 21: 1261 (1961)

270- OLIVER J., GORDON J.
Absorption of a isocyanide like substances of infectious agents
on human erythrocytes
Proc. Soc. Exp. Biol. 84: 520 (1953)

271- OLIVER J., GORDON J.
Review Practitioner 2: 1253 (1959)

- 273- ORTEGA L., MELLORS R.
Analytical Pathology IV The role of localized antibodies in the
pathogenesis of nephrotoxic nephritis in the rat
J. Exp. Med. 104 : 151 (1956)
- 274- OSSERMAN E.
Amyloidosis, tissue proteinosis, gammaloidosis
Ann. Int. Med. 55 : 1033 (1961)
- 275- PAINE J.R., TERPLAN K., ROSE N., WITEBSKY E., EGAN R.
A clinical study of chronic non infections thyroiditis and autoimmu-
nisation
Surgery 42: 799 (1957)
- 276- PANIGEL J., BARBU E., QUESH G.
Tolérance immunitaire et constituants autologues
La tolérance naturelle et la tolérance acquise ...
p. 307 Symposium C N R S n° 116 Paris (1963)
- 277- PAV. J JEZKOVA Z., SKRHA F.
Insulin antibodies
Lancet II : 221 (1963)
- 278- PAVILLARD E., STEGEMANN H., ROWLEY D.
Austral J. Exp. Biol. Med. Sci. 42: 62 (1964)
- 279- PEETON P., VAN LOGHEM LEANGEREIS F.
IgM - IgG cryoglobulinemia an auto immune phenomenon
Vox sang 10 - 281- (1965)
- 280- PEINER L. RHOADES H.
The use progestational agents to retard homograft rejection in rabbits
a pilot study
J. Amerc Ger. Soc. 13 : 765(1965)
- 281- PERLMANN P., BROBERGER O.
In vitro studies of ulcerative colitis . II cytotoxic action of white
blood cells from patients on human foetal colon cells
J. Exper. Med. 117 : 717 (1963)
- 282- POPPER M., PARONETTO F., SCHAFNER F.
Immune processus in the pathogenesis of liver disease
An N.Y. Acad. Sci. 124 : 781 (1965)
- 283- PREHN H., NAIRN J.
Immunity to methyl cholanthrene induced sarcomas
J. Nat. Cancer Hist. 18 : 789 (1957)

284- PREHN R. T.

Specific isoantibody among chemically induced tumors

Ann. N.Y. Acad. Sci. 101 : 107 (1962)

285- The immunity inhibiting role of the spleen and the effect of dosage and route of antigen administration on homograft reaction

Proc. Int. Cell. Biol. Probl. grafting 163 Blackwell (Londres) (1959)

286- PU LVERTAFT R., DONIACH D., ROITT I., HUDSON R.

Cytotoxic effects of Hashimoto serum on human thyroid cells in tissue culture.

Lancet 1959, II 214

287- RABSON A., KIRSCHTEN R., Le GALLAIS F.

Autologous reimplantation of Rhesus Monkey's cells transformed in vitro by Simian virus SV 40

J. Nat. Cancer Inst. dec 1965

288- RAPAFORT F., CHASE R.

Transplantation antigen like activity of bacterial cells

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966 (Publication en cours)

289- RAPP W., ARONSON S., BURTIN P., GRABAR P.

Constituants and antigens of normal human gastris mucosa a's characterized by electrophoresis and immuno electrophoresis in agar

J. Immunol. 92 579 (1964)

290- RICHET G.,

Le syndrome néphrotique de l'amylose rénale

34ème Congr. Pr. Med. Lyon 1963. Les syndromes néphrotiques p; 171 Masson Paris (1963)

291- ROITT I.M., DONIACH D.

Auto immunization in thyroid diseases

Proc. Roy. Soc; Med. 50: 958(1957)

292- ROITT I.M., DONIACH D., CAMPBELL P., HUDSON R.

Autoantibodies in Hashimoto's disease

Lancet 1956 II 20

284- PERLIN R.T.
Specific isoenzyme among characteristically induced tumors
Ann. N.Y. Acad. Sci. 101: 107 (1962)

285- The immunological role of the spleen and the effect of dosage
and route of antigen administration on humoral reaction
Ann. N.Y. Acad. Sci. 101: 107 (1962)

286- PU LVEHAYET R., ECKHART D., ROIT I., HUBSON R.
Cytotoxic effects of *Leishmania* serum on human thyroid cells in the
antibody phase
Immunol. 1959, 11: 214

287- RANSON A., KIRSCHNER E., DE GALLARIS R.
Antigenic reimpregnation of Rhesus Monkey's cells transformed
in vitro by Simian virus SV 40
J. Nat. Cancer Inst. 40: 1959

288- RABAROT F., CHASSIN R.
Transplantation antigens like activity of bacterial cells
Ann. N.Y. Acad. Sci. 106: 1956 (Publication en cours)

289- RABIN W., ALONSON E., ELLIOT F., GRAHAM T.
Constituents and antigens of normal human gastric mucosa are
characterized by electrophoresis and immune electrophoresis in agar
J. Immunol. 82: 792 (1959)

290- RICHIE G.
The syndrome nephrotic for *Streptococcus* strains
Ann. N.Y. Acad. Sci. 101: 107 (1962)

291- Auto immunization in thyroid disease
Proc. Roy. Soc. Med. 50: 956 (1957)

292- ROIT I.M., ECKHART D., CAMPBELL P., HUBSON R.
Antibodies in *Leishmania*'s disease
Immunol. 1959, 11: 214

293

Auto immunity in pernicious anemia and atrophic gastritis
Ann N.Y. Acad. Sci. 124: 644 (1965)

294- ROITT I., DONIACH D., WILSON E., COUCHMAN K.

Biochemical studies of thyroid auto antigens

Bull. Soc. Chim. Biol. 42: 1165 (1960)

295- ROITT I.M., JONES M., DONIACH D.

Mechanism of tissue dosage in human and experimental auto
immune thyroiditis

Ind Intern. Symp. Immunology p.171 Bennoschwabe Bale (1962)

296- ROITT I., JONES J., MILLS G.

The activity of different fractions of homologous thyroid extract
in the production of allergic thyroiditis in the rat

Immunology 9: 281 (1965)

297- ROTHFIELD N., FRANGINE B., FRANKLIN E.C.

Slowly sedimentary mercaptoethanol resistant antinuclear factor
related antigenically to M immunoglobulins in patients with
systemic lupus erythematosus

J. Clin. Invest. 44: 62 (1965)

298- ROWELL N.

Antinuclear antibodies

Lancet II: 575(1962)

299- RUBIN W., FAUCI A., SLEISINGER M., JEFFRIES G.

Immunofluorescent studies in adult celiac disease

J. Clin. invest. 44: 475(1965)

300- RUBINSTEIN

Different immunogenicity of the H2 antigens of liver and spleen
in mice

Transplantation II: 695(1964)

301- RUKANIVA J.G., BLOCK, CURTIS A.

Familial primary systemic amyloidosis

J. Invest. Dermat. 27 III (1956)

302- RUMKE HELLINGA G.

Auto antibodies against spermatozoa in sterile men

Am. J. Clin. Path. 32 : 357 (1959)

Autoimmunity in pernicious anemia and atrophic gastritis
Journal of Clinical Investigation

221-ROITT I., DONALDSON D., HENSON E., COUGHMAN K.
Biochemical studies of the autoantigen
Journal of Clinical Investigation

220-ROITT I., JONES A., LONCHACH E.
Mechanism of tissue damage in human and experimental auto
Journal of Clinical Investigation

219-ROITT I., JONES A., LONCHACH E.
Immunological studies of pernicious anemia (1962)

218-ROITT I., JONES A., LONCHACH E.
The activity of different fractions of homologous thyroid extract
in the production of allergic thyroiditis in the rat
Immunology 2: 221 (1962)

217-ROTHFIELD N., FRANKLIN B., FRANKLIN E.C.
Effect of sedimentary mesoepithelial resistant antinuclear factor
related antigenically to the immunoglobulins in patients with
systemic lupus erythematosus
J. Clin. Invest. 42: 62 (1962)

216-ROTHFIELD N., FRANKLIN B., FRANKLIN E.C.
Antinuclear antibodies
Immunology 2: 221 (1962)

215-MURIN J., ELKIND A., KATZMANN M., JEFFREY G.
Immunofluorescent studies in adult celiac disease
Journal of Clinical Investigation

214-RUBINOW J.
Different immunogeneticity of the T antigens of liver and spleen
in mice
Journal of Clinical Investigation

213-ROTHFIELD N., FRANKLIN B., FRANKLIN E.C.
Immunofluorescent studies in adult celiac disease
Journal of Clinical Investigation 42: 62 (1962)

212-ROTHFIELD N., FRANKLIN B., FRANKLIN E.C.
Antinuclear antibodies against mesoepithelial cells in celiac disease
Journal of Clinical Investigation

- 303- SCHMALHORST W., HALPERT B.
Carcinoma of the prostate gland in patients more than 80
years old
Ann. J. Clin. Path. 42: 170- 1964)
- 304- SCHWARTZ M.
Intrinsic factor antibody in serum from patients with pernicious
Lancet II 1263 (1960) anaemia
- 305- SCHWARTZ Ph. KURUCZ J.
Recent studies in senile cerebral changes and their pathoge-
nesis
J. Amer. Ger. Soc 12: 908 (1964)
- 306- SCHWARTZ Ph., KURUCZ J et A.
Sur l'amylose dans les états préséniles et séniles
Presse med. 72 : 3341 (1964)
- 307- SCHWARTZ Ph. KURUCZ J et A.
Recherches sur la morphologie et la pathologie des altérations
séniles
Presse med. 72: 2979 (1964)
- 308- SCHWARTZ R.S., BELDOTTI L;
Homologous disease reaction by X irradiation
Science 140: 171 (1963)
- 309- SCHWIC F
Conférences à l'Institut de Recherches cancérologiques Ville-
juif Février 1966
- 310- SEEGAL B.
La tecnica degli anticorpi fluorescenti applicata alla studia
della patogenesi della nephrite umane
Mass Fizio pat. Clin. Ter. 31 : 523 (1959)
- 311- SEEGAL B.C.
In vivo localization of specific antigen sera : relation to occurrence
of renal lesions.
in Mechanisms of hypersensitivity, Churchill Londres (1958.).
- 312- SELIGMAN M., A. CANNAT, HAMARD M.
Les anticorps antinucléaires du lupus erythamteux disséminé
Greffe et auto immunité p. 321 Hermann Paris (1965)
- 313- SELIGMAN M., CANNAT A., HAMARD M.
Studies on anti nuclear antibodies
Ann N.Y. Acad. Sci. 124 : 2 (1965)

314 - SELIGMAN M., GRABAR P., BERNARD J.

Etudes sur la constitution antigénique des leucocytes normaux et leucémiques

Sang 26 : 32 (1955)

315- SELIGMAN M., MILGROM F.

Mise en évidence par la fixation du complément de la réaction entre ADN et le sérum de malades atteints de LED

C.R. Acad. Sci. Paris 243 : 1472 (1957)

316- de SEZE S., HIOCO P., BADIN J., DEBEYRE M.

Les réactions sérologiques de la polyarthrite chronique rhumatismale

Acta Med. Scand. 162 Suppl. 341 p. 133 (1958)

317- SINGER J., PLOTZ C.

The latex fixation test : application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis

Am. J. Med. 29: 888(1956)

318- SIRTORI C. auto immunita et cancro con riferimento alla senilità

Min. Med. 55 : 183 (1964)

319- SLUTZKER B., SIMON W., SASLAW S.

Reactions to polyvalent influenza virus vaccine in an aged population

Am. J. Med. Sci. 246 : 162 (1963)

320- SHELL G.D. WINN H.J., STIMPELING J., PARKER S.

Depression by antibody of the immune response to homografts and its role in immunological enhancement

J. Exper. Med. 112 : 293 (1960)

321- SOULSBY E.L. COOMBS R.A.

Studies on blood group substances associates with ascaris lumbricoides

Parasitology 49 : 505 (1959)

322 - STATSNY P., STEMBRIDGE V., VISCHER T., ZIFF M.

Homologous disease a model for auto immune disease

Ann. N.Y. acad. Sci. 124 : 158 (1965)

323- STEFANINI M., MEDNICOFF I.

Demonstration of anti vessel agents in serum of patients with anaphylactoid purpura and periarteritis nodosa

J. Clin. Invest. 33: 967 (1959)

- 324- STEIN F., PEZERS M., ROBERT L., POULLAIN N.
Antielastin antibodies in normal and pathological human sera
Nature 207 : 312 (1965)
- 325- STJERNES WARD J.
Demonstration of an age dependent tumor host barrier and the effect of methylcholanthrene (MCA) induced immuno depression in the rejection of isografted M C A induced sarcoma cells
J. Nat. Cancer Inst. Publication en cours
- 326- STRAUSS A., SEEGAL B., HSU K., BURKHOLDER P.
Immunofluorescence demonstration of a muscle binding and fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105: 184 (1960)
- 327- SVARTZ M., CARLSON L., SCHLOSSMAN K., EHRENBERG A.
Isolation of the Rheumatoid factor
Acta Med. scand. 160: 87 (1958)
- 328- SZILARD L.
A theory of aging
Nature 184 : 956 (1959)
- 329- SZILARD L.
On the nature of the aging process
Proc. Nat. Acad. Sci. 45 : 30 (1959)
- 330- SZMIGIEL Z., KWIATKOWSKI W.
Zachowane sie gamma globulinowy proby lateksovej w bialaczkach
(Res anglais)
Patol Polska 16: 89
- 331- TAN E., KAPLAN M.
Immunological relation of basement membrane and a serum beta globulin in the mouse .
Immunology 6: 331 (1963)
- 332- TANENBAUM S., BEISER S.
Pyrimidine specific antibodies which reacts with desoxyribonucleic acid DNA
Proc. Nat. Ac. Sci. 49 : 662 (1963)
- 333- TARANTA A., WEISS H., FRANKLIN H.
Precipitating factor for aggregated gamma globulin in normal human serum
Nature 189: 239 (1961)

324- STEIN E., FINKEL S., ROBERT L., ROULIN M.
Anticancer antibodies in normal and pathological human sera
Proc. Nat. Acad. Sci. 49: 312 (1962)

325- STEIN W., WALT J.
Demonstration of an eye dependent tumor host barrier and the
effect of immunological factors (MCA) induced immune
depression in the rejection of isografted MCA induced sarcoma
cells
J. Nat. Cancer Inst. 24: 141 (1960)

326- STEIN A., STEIN E., WALT J., ROBERT L.
Immunofluorescence demonstration of a tumor host barrier and
the effect of immunological factors in the rejection of
isografted MCA induced sarcoma cells
Proc. Nat. Acad. Sci. 49: 312 (1962)

327- STEIN E., STEIN A., ROBERT L., ROULIN M.
Isolation of the tumor host factor
Proc. Nat. Acad. Sci. 49: 312 (1962)

328- STEIN E.
A theory of aging
Proc. Nat. Acad. Sci. 49: 312 (1962)

329- STEIN E.
On the nature of the aging process
Proc. Nat. Acad. Sci. 49: 312 (1962)

330- STEIN E., STEIN A., ROBERT L., ROULIN M.
Anticancer antibodies in normal and pathological human sera
Proc. Nat. Acad. Sci. 49: 312 (1962)

331- STEIN E., STEIN A., ROBERT L., ROULIN M.
Immunological rejection of a tumor host barrier and a serum host
factor in the rejection of isografted MCA induced sarcoma
cells
Proc. Nat. Acad. Sci. 49: 312 (1962)

332- STEIN E., STEIN A., ROBERT L., ROULIN M.
Anticancer antibodies in normal and pathological human sera
Proc. Nat. Acad. Sci. 49: 312 (1962)

333- STEIN E., STEIN A., ROBERT L., ROULIN M.
Anticancer antibodies in normal and pathological human sera
Proc. Nat. Acad. Sci. 49: 312 (1962)

- 334- TAYLOR K.B., MORTON J.A.
An antibody to Castle's intrinsic factor
Lancet I: 29 (1958)
- 335- TAYLOR K.B.
Inhibition of intrinsic factor by pernicious anemia sera
Lancet II : 106 (1959)
- 336- TAYLOR K., ROITT I., DONIACH D.
Auto immune phenomena in pernicious anaemia gastric antibodies
Brit. Med. J. II : 1347 (1962)
- 337- TEICHMANN B.
Tumorgewebe kombiniert mit Milz-lymphknoten oder Thymus
Gewebe von Ratten in Diffusions Kammern
Experientia 21 : 165 (1965)
- 338 - TEILUM G.
Pathogenesis of amyloidosis : the two phases cellular theory of
local secretion
Acta Path. Microbiol. Scand. 61 : 21 (1964)
- 339- THOMAS L. et coll.
Complément - fixation with dissimilar antigens in primary
atypical pneumonia
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42: XXX 121 (1943)
- 340- THOMAS L.
Mechanisms of tissue damage in diseases involving hypersensitivity
in greffe et auto immunité p. 45 Hermann Paris (1965)
- 341 - UNANUE E., SUN, LEE, DIXON F.J., FELDMAN J.D.
Experimental glomerulo-héphritis VII- the absence of an auto-
immune antikidney response in nephrotoxic serum nephritis
J. exp. Med. 122 : 565 (1965)
- 342- VALKENBURG A., de MOS A.
Résultaten met de latex fixatie proef.
Ned T Geneesk 103 : 2305 (1959)
- 343- VALKENBURG A., HISMANS W.
Atti X Congr. Lega Intern contro il reumatismo vol. 11 p. 749
Minerva Medica Turin (1961)
- 344- Van der GELD H., FELTKAMP I., COSTERMUIS H.
Reactivity of myasthenia gravis serum gamma globulin with
skeletal muscle and thymus
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115 : 782 (1964)

331- TAYLOR M.B., TAYLOR I.A.
An antibody to Galla's intrinsic factor
Lancet II: 52 (1952)

332- TAYLOR R.B.
Inhibition of intrinsic factor by pernicious anemia sera
Lancet II: 106 (1952)

333- TAYLOR K., KOITT I., EMMACH D.
Auto immune phenomena in pernicious anaemia gastric antibodies
Brit. Med. J. II: 1347 (1962)

334- THICHMANN S.
Tumorgewebe konzentriert mit Miltz-Lymphknoten oder Thymus
Gewebe von Taten in diffusen Kammern
Experimentia 21: 166 (1965)

335- THILLY G.
Pathogenesis of amyloidosis: the two phase cellular theory of
local secretion
Acta Path. Microbiol. Scand. 61: 21 (1966)

336- THOMAS J. et coll.
Complement - fixation with dissimilar antigens in primary
myeloma
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42: 1071-1074 (1963)

337- THOMAS J.
Mechanisms of rheumatoid disease involving hypersensitivity
in the joints
Ann. Rheum. Dis. 25: 1-10 (1966)

338- THOMAS J., GIBB, J., GIBB, J., THOMAS J.
Experimental glomerulonephritis VII- the absence of an auto-
immune antibody response in nephrotic serum nephritis
Lancet I: 100 (1965)

339- THOMAS J. A., GIBB, J.
Inhibition of the latent rheumatic process
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 113: 210-211 (1965)

340- VALLENTIN J. A., THOMAS J.
Anti N Group. Local factor contro il reumatismo vol. II p. 745
Minerva Medica Turin (1961)

341- VAN DER GRIET W., THOMAS J., COESTERHUIS H.
Reactivity of myasthenia gravis serum gamma globulin with
skeletal muscle and thymus
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115: 782 (1964)

- 345- Van LOGHEM J. J.
Viral infection and idiopathic auto immune disease
a Hypothesis
Vox sang 10: I (1965)
- 346- VASQUEZ J. J., DIXON F. J.
Immuno histochemical analysis of amyloid by the fluorescence
technique
J. Exp. Med. 104 : 727 (1956)
- 347- VASSALLI P., de CLUSKEY R.
The pathogenic role of coagulation process in rabbitt masugi
nephritis
Am. J. Pathol. 45 : 653 (1964)
- 348 - VIARA M., MELLINI M.
Sul comportamento del test al lattice a goccia nei soggetti
dieta avanzata
Reumatismo 2 : 59 (1964)
- 349 - VOISIN G.
Immunological tolerance to living cells, homologous disease
and immunological facilitation (enhancement phenomenon)
Symposium The mechanisms of immunological Tolerance
p. 435 Publ. House
Czech Ac. Sci. Prague (1962)
- 350- VOISIN G., KINSKY H.
Protection against runting by specific treatment of newborn
mice, followed by increased tolerance
Homo transplantation p. 286. Ciba Found; Londres (1962)
Churchill
- 351 - VOISIN G.
Greffes tumorales et facilitation immunologique
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 8: 927 (1963)
- 352- VOISIN G.
Hypersensibility cellulaire et anticorps humoraux dans les
immunités anti tissu
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 8: 927 (1963)
- 353- VOISIN G.
Phénomènes particuliers concernant la tolérance aux cellules
vivantes
Greffe et auto immunité p. 113 Hermann Paris (1963)

Viral infection and idiopathic autoimmune disease
a hypothesis
Vox ang 10: 1 (1965)

Immunohistochemical analysis of amyloid by the fluorescence
technique
J. Exp. Med. 124: 727 (1966)

347- VASSALLI R., de CLUSEY R.
The pathogenic role of coagulation process in rabbit meningi
neoplasia
Ann. N. Y. Acad. Sci. 135: 623 (1966)

348- VIRA M., MATHIAS M.
On the pathogenesis of the test at lattice a gastric and agglutini
these substances
Neurochimica 2: 59 (1964)

349- VOISIN G.
Immunological tolerance to living cells, homologous disease
and immunological facilitation (enhancement phenomenon)
Symposium The mechanisms of immunological Tolerance
p. 438 Publ. House
Czech. Acad. Sci. Prague (1965)

350- VOISIN G., WILSON J.
Protection against tumour by specific treatment of newborn
mice, followed by increased tolerance
Trans. R. Soc. Med. 59: 115 (1964)

351- VOISIN G.
Rev. Fr. Med. Biol. 8: 287 (1965)

352- VOISIN G.
Hypersensitivity cellular to antigenic tumours does not
depend on the nature of the antigen
Rev. Fr. Med. Biol. 8: 287 (1965)

353- VOISIN G.
Phénomènes pathologiques concernant la tolérance aux cellules
vivantes
Greffes et auto-immunité, p. 113 Hermann Paris (1965)

354- WAALER E.

On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles

Acta Path. Microb. Scand. 17: 172 (1940)

355- WALDENSTROM J., WINSLAD S., HALLEN J., LIENGMAN J.,
PERSON B.

Hypergammaglobulinämie vad Ausfall verschiedener serologischer Rsaktionen bei Alkoholischer und Kryptogenetischer Leberzirrhose

Acta Hepato-splen II: 347 (1964)

356- WALDENSTROM J.

Clinical diagnosis and biochemical finding in material of 296 sera with M type narrow gamma globuline

Acta Med. Scand. suppl. 110=: 367

357 WALDENSTROM J.

The occurrence of benign, essential, monoclonal (M type) non macro molecular hyperglobulinemia and its differential diagnosis

V studies in the gammopathies

Acta Med. Scand. 176 : 345 (1964)

358- WALFORD R.L.

Further considerations towards an immunologic theory of aging

Exp. Geront. 1: 67 (1964)

359- WALKER J., DONIACH D., ROITT I., SHERLOCK S.

Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis

Lancet I: 827 (1965)

360- WALLER M., IRBY R., MULLINAX P., TOONE E.

Corrective tissue disease and rheumatoid factor in patients with renal transplants

N. Engl. J. Med. 275 : 12 (1965)

361- WALLER M., TOONE E., IRBY R.

Arthr. et Rhum. 6: 303 (1965)

362- WATSON E.G., COLLINS N.

Antiglobulins in normal serum I) characterisation of two antiglobulin in normal rabbit sera.

J. Immunol. 90 : 258 (1963)

363- WATSON R.G.

Antiglobulin on normal serum

II Demonstration of a heat labile antiglobulin in normal human sera

J. of Immunol. 91 : 243 (1963)

354- WILHELM E.
On the occurrence of a factor in human serum activating the
specific agglutination of sheep blood corpuscles
Acta Path. Microb. Scand. 17: 122 (1940)

355- WILHELMSON J., WINGSTAD S., HALLÉN U., LINDGREN J.,
PERSSON E.
Hypergammaglobulinämie und Anämie verschiedener serologischer
Kaskaden bei Alkoholischer und Kryptogenetischer Leberzirrhose
Acta Medica Scandinavica 11: 347 (1942)

356- WILHELMSON J.
Clinical diagnosis and biochemical finding in material of 200 sera
with M type gamma globulin
Acta Med. Scand. Suppl. 110: 367

357- WILHELMSON J.
The occurrence of benign, essential, monoclonal (M type) non
macro molecular hyperglobulinemia and its differential diagnosis
V studies in the gammaglobulins
Acta Med. Scand. 176: 315 (1943)

358- WILHELMSON J.
Further considerations towards an immunologic theory of eryth-
remia
Acta Med. Scand. 11: 67 (1941)

359- WILHELMSON J., FOLKOW L., ROYTT L., SPILLER S.
Serological studies in the case of primary biliary cirrhosis
Acta Med. Scand. 176: 315 (1943)

360- WILHELMSON J., FOLKOW L., ROYTT L., SPILLER S.
Consecutive serum disease and rheumatoid factor in patients with
rheumatoid arthritis
Acta Med. Scand. 176: 315 (1943)

361- WILHELMSON J., FOLKOW L., ROYTT L., SPILLER S.
The occurrence of serum disease and rheumatoid factor in patients with
rheumatoid arthritis
Acta Med. Scand. 176: 315 (1943)

362- WILHELMSON J., FOLKOW L., ROYTT L., SPILLER S.
Antibodies in normal serum I characterization of two antigen-
antibody systems in normal serum
Acta Med. Scand. 176: 315 (1943)

363- WILHELMSON J., FOLKOW L., ROYTT L., SPILLER S.
Antibodies in normal serum II demonstration of a latent antigen-antibody system in normal human
serum
Acta Med. Scand. 176: 315 (1943)

364- WEIGLE W.O.

Suppression of induced tolerance by immunisation with related antigens

La tolérance acquise et la tolérance naturelle p. 233
C N R S Paris (1963)

365- WEILER E.

Antigenic differences between normal hamster kidney and stillboestrol induced kidney carcinous

Brit. J. Cancer 10: 553 (1956)
et 10 : 560(1956)

366- WEILER E.

Die Anderung der serologischen spezifität von leberzellen desratte wehrend der cancerogenese durch P. Dimethylaminoabenzol

Z. Naturforsch IIb. 31 (1956)

367- WEIR D.

A complement fixation reaction with serum and tissue extracts after injection of carton tetrachloride into rats.

Lancet I : 1147 (1961)

368- WHITE P.N., GROLLMAN A.

Experimental periarteritis nodosa in the rat

Arch. Pathol. 78: 31 (1964)

369- WILDE C., BAGSHAVE K., DREWE A., PALLAS W.

Reduction in the biological potency of human chorionic gonadotrophin by antisera to human menopausal gonadotrophin

J. Endocr. 321: 117 (1965)

370- WILSON L.

Sperm agglutinins in human semen and blood

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 85 : 652(1954)

371- WILSON R., SJODIN E., BEALMEAR M.

The absence of wasting in thymectomised germfree mice

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117 : 257(1964)

372- WITEBSKY E., ROSE N.

Studies on organ specificity V production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit.

J. Immunol. 76 : 408(1956)

373- WITEBSKY E., MILGROM F.

Immunologic studies on adrenal glands

II Immunization with adrenal of same species

Immunology 5 : 67 (1962)

